

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

THÈSE

306
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gaëtan BOULLÉ

Né le 8 Juin 1928, à l'Île Maurice (anc. Ile de France)

Présentée et soutenue publiquement le

195

L'EPITHELIOMA ALVEOLAIRE DU POUMON

Importance clinique et problèmes théoriques

**A PROPOS D'UN CAS
AVEC ASPECT HISTOLOGIQUE TYPIQUE**

Président : M. BARIETY, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29. RUE DEPARCIEUX. 29

1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BOULLÉ

Prénom : GAËTAN

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

BOULLÉ (GAËTAN) — L'épithélioma alvéolaire du poumon. Importance clinique et problèmes théoriques. À propos d'un cas avec aspect histologique typique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1959, in-8°, 84 p., 4 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1959, N°).

BOULLÉ (GAËTAN) — L'épithélioma alvéolaire du poumon. Importance clinique et problèmes théoriques. À propos d'un cas avec aspect histologique typique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1959, in-8°, 84 p., 4 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1959, N°).

BOULLÉ (GAËTAN) — L'épithélioma alvéolaire du poumon. Importance clinique et problèmes théoriques. À propos d'un cas avec aspect histologique typique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1959, in-8°, 84 p., 4 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1959, N°).

BOULLÉ (GAËTAN) — L'épithélioma alvéolaire du poumon. Importance clinique et problèmes théoriques. À propos d'un cas avec aspect histologique typique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1959, in-8°, 84 p., 4 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1959, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gaëtan BOULLÉ

Né le 8 Juin 1928, à l'île Maurice (anc. Ile de France)

Présentée et soutenue publiquement le

195

L'EPITHELIOMA ALVEOLAIRE DU POUMON

Importance clinique et problèmes théoriques

**A PROPOS D'UN CAS
AVEC ASPECT HISTOLOGIQUE TYPIQUE**

Président : M. BARIETY, Professeur



PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1959

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SIGARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÈNÉGAUX (G.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUÉJOL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

	MM.
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELÈVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)	Neurologie	LHERMITTE (F.) GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.)	Obstétrique	MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBÉY (M.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i> CHRISTOL (D.)	Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DESVIGNES (P.)
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)	Orthopédie	JUDET (R.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)	Oto-rhino- laryngologie	AUBRY (M.) MADURO (R.)
Dermato- Syphiligraphie	DUPERRAT (F.)	Parasitologie	BRUMPT (L.-C.) CHABAUD (A.) ABOULKER (P.) BARCAT (J.) BAUMANN (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (C.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) MATHEY (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J.-M.)
Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)	Pathologie chirurgicale	
Histologie	COUJARD (R.) N... N...		
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)		
Médecine légale	DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)	Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) MAURICE (P.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)		

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BODIN (G.)	Pharmacologie	{ CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i> LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOUVIER (J.-B.)	Physiologie . . .	{ BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i> PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
	BRICAIRE (H.)		
	BRISAUD (H.)		
	CASTAIGNE (P.)	Physique médicale	{ D'JOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i> GOUGEROT (L.)
	CONTE (M.)	Pneumo- Phtisiologie . . .	KREIS (B.)
	DEROT (M.)		
	DOMART (A.)	Psychiatrie	PICHIOT (P.)
	LAMOTTE (M.)	Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
	LAROCHE (C.-P.)		
	MACREZ (Cl.)	Rhumatologie . . .	DELBARRE (F.)
	MILLIEZ (P.)	Stomatologie . . .	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.)
	PÉQUIGNOT (H.)		
	PERRAULT (M.)	Thérapeutique . .	CHASSAGNE (P.)
	RAMBERT (P.)	Urologie	KUSS (R.)
	ROYER (P.)		
Pédiatrie	THIEFFRY (St.)		
	TURIAT (J.)		
	WOLFROMM (R.)		
	N...		
	{ JOSEPH (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
	HUGUIER (J.)		
	LÉGER (L.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	PADOVANI (P.)		
	ROUX (M.)		
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert)	Clinique pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
	HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>		
	KOURILSKY (R.)		
	MARCHAL (G.)	Clinique psychiatrique . .	BARIUK (H.)
Clinique neurologique . . .	DE SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires { Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

*Miracle de courage, de confiance et de
fidélité.*

*Avec mon admiration et ma profonde
reconnaissance, pour sa « présence » cons-
tante.*

A IRÈNE, MAXIME-EMIL ET IAN-FREDRIK

Qui donnent un sens à tout.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BARIÉTY

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale à l'Hôtel-Dieu

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

Hommages respectueux.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ ROISIN

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Nous lui devons, outre notre goût pour la cardiologie, de nous avoir enrichi par son enseignement et ses conseils alors que nous avions le privilège d'être son interne.

Qu'il sache que le souvenir de sa probité intellectuelle et l'amitié bienveillante dont il nous honore, nous serons toujours un guide et un soutien précieux.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MARC DURET

*Dont l'exemple de chaque jour nous
enseigna le sens de la mesure, et nous fit
redécouvrir, d'une façon vivante, que la
vraie grandeur de la médecine réside dans
son humanité.*

*En témoignage de notre gratitude et de
notre respectueux attachement.*

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUPERRAT

*Dont l'aide aimable nous a été d'un appui
inestimable.*

Avec nos plus vifs remerciements.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR VALLERY-RADOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR BROCC

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOULIÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR GATELLIER

MONSIEUR LE DOCTEUR ALBEAUX-FERNET

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVALLIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEBRÉ

MONSIEUR LE DOCTEUR A. MAYER

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT DREYFUS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MERGER

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOLLARET

MONSIEUR LE PROFESSEUR MERKLEN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBRY

MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAY

CHAPITRE I

INTRODUCTION

I. — GÉNÉRALITÉS ET CRITÈRES NOSOLOGIQUES

La grande majorité des cancers broncho-pulmonaires primitifs est représentée par les carcinomes d'origine bronchique. L'épithélioma alvéolaire du poumon, dont l'origine est distincte de l'épithélium des bronches sus-lobulaires et lobaires, est, par contre, une variété plutôt rare de néoplasie broncho-pulmonaire primitive.

FREQUENCE

Sa fréquence est de l'ordre de 3 à 4 pour cent de l'ensemble des cancers pulmonaires et, comme les tumeurs broncho-pulmonaires en général, son étude suscite le plus grand intérêt actuellement.

Il suffit pour le comprendre de se rappeler que la fréquence des cancers broncho-pulmonaires a augmenté, ces dernières années, de 5 à 17 %, plaçant ces cancers de la septième à la première place, et que l'augmentation actuelle de l'épithélioma alvéolaire est parallèle à celle des cancers bronchiques [215].

WATSON, étudiant dans deux grands centres carcinologiques aux U.S.A., trouve que le cancer du poumon est plus fréquent que le cancer de l'estomac. Aux U.S.A. (en 1947), le cancer du poumon était responsable de 10,2 % des morts par cancers chez l'homme, et de 3,2 % chez la femme.

FRÜHLING et HERRENBERGER, à Strasbourg, ont procédé à une enquête nécropsique. Celle-ci leur a démontré que l'augmentation des cancers broncho-pulmonaires est réelle et importante (en vingt ans, coefficient d'accroissement relatif : 3,7).

CLASSIFICATION

Pour bien situer la question, il est utile de se rappeler la classification *histologique des cancers broncho-pulmonaires en général* [186].

Deux grands groupes :

PREMIER GROUPE : LES CARCINOMES (94,5 % des cancers broncho-pulmonaires. L'homme : 91 %, la femme : 9 % des cas).

On distingue :

- a) les épithéliomas épidermoïdes (différenciés, indifférenciés, dyskératosiques);
- b) les épithéliomas anaplasiques (à petites cellules, à grosses cellules);
- c) les *épithéliomas cylindriques* (dans ce cadre entrerait l'*épithélioma alvéolaire du poumon* ainsi que les adéno-carcinomes bronchiques).

DEUXIÈME GROUPE : LES ÉPISTOMES (5,5 % des cancers broncho-pulmonaires. L'homme : 51 %, la femme : 49 % des cas).

C'est un cadre commun à certaines tumeurs rares, d'évolution plus lente, et de caractère moins malin que les carcinomes. Elles métastasent également. On y englobe :

— les carcinoïdes, les cylindromes, les tumeurs mixtes, les tumeurs à cellules myo-épithéliales et certaines formes de transition.

INDIVIDUALISATION ET CRITERES DE DEFINITION

Longtemps, l'épithélioma alvéolaire fut confondu avec le cancer bronchique, et encore aujourd'hui sa nature et son origine exactes restent débattus.

L'accord n'est pas fait sur son origine purement alvéolaire.

Sur le plan clinique et histologique, cependant, l'affection s'individualise nettement, réalisant un état particulier de la pathologie du poumon.

Trois critères sont nécessaires pour définir l'*épithélioma alvéolaire* [225] :

- 1° Qu'il y ait *indépendance* histologique par rapport aux *bronches sus-lobulaires et lobaires* ;
- 2° Qu'on puisse *éliminer* la présence d'un épithélioma glanduliforme primitif ailleurs dans l'économie ;
- 3° Qu'il s'agisse bien d'une néoformation nodulaire multiple ou diffuse, à localisation périphérique constante et à structure histologique typique.

Peuvent être considérés comme typiques les *caractères histologiques* suivants : [215, 159].

L'armature alvéolaire est tapissée par un revêtement d'*aspect adénomateux*, unisériel en général, et composé de cellules hautes cylindro-cubiques à cytoplasme clair, peu colorable et présentant, avec une fréquence variable, une activité mucipare vers la lumière alvéolaire. Quelquefois, les cellules comprimées font saillie dans la cavité.

Il n'y a *pas de bouleversement de l'architecture alvéolaire*, la tumeur s'étendant par la voie intra-alvéolaire. On ne trouve pas de stroma tumoral proprement dit [32].

REALITE CLINIQUE ET ASPECT SCIENTIFIQUE

La question de l'épithélioma alvéolaire peut être envisagé sous deux angles différents :

1° *Celui du Clinicien*, « qui doit enregistrer la réalité concrète d'un syndrome particulier », possédant une « autonomie diagnostique » [6], qui doit connaître sa grande importance clinique, savoir les signes qui le feront suspecter et quels examens sont à entreprendre. Son but sera l'établissement d'un diagnostic précoce.

2° *Celui de l'Anatomo-pathologiste*, à qui revient, en définitive, la certitude du diagnostic et l'étude précise de l'histogénèse dont l'intérêt scientifique ne doit pas faire perdre de vue la prépondérance, en pratique, du « fait » clinique.

Soulignons que *l'interprétation anatomo-pathologique* présente des *difficultés* indéniables. Ainsi MASSON (en 1913) décrit brièvement « un épithélioma à cellules cubiques dont l'origine alvéolaire paraît possible ». KAUFMANN est plus affirmatif. Pour lui, certains cancers pulmonaires à forme diffuse et infiltrante ont un point de départ alvéolaire. SALZER et coll., étudiant 1.200 cas de carcinomes bronchiques, reconnaissent l'épithélioma alvéolaire comme étant une « possibilité théorique ». Pour LIEBOW, c'est une « entité sujette à controverse ». Il en reconnaît l'importance et l'originalité.

CADRE ET DENOMINATION

En effet, les *divergences d'opinion* sont grandes en ce qui regarde cette tumeur. Il est *très difficile de lui tracer un cadre précis* dont, par définition, les carcinomes bronchiques sont exclus.

DUFOURT, SANTY et GALY ont fait ressortir la nécessité de distraire de ce cadre les proliférations épithéliales intra-alvéolaires locales de type cylindrique en rapport avec une inflammation ou une atélectasie chronique, ainsi que les tumeurs bronchogéniques, de type adéno-carcinome à développement périphérique.

Certains pensent qu'on doit adopter un « cadre rigide » [92] et, pour définir l'épithélioma alvéolaire, exiger des « critères stricts » qui seraient :

- 1° Néoplasie pulmonaire primitive sans atteinte bronchique, ni bronchiolaire ;
- 2° Revêtement des alvéoles par un épithélium cylindro-cubrique ;
- 3° Intégrité des cloisons alvéolaires.

Ces critères, restrictifs certes, auraient l'avantage du moins de mieux délimiter le problème, mais ils ne pourraient satisfaire ceux qui défendent l'origine bronchiolaire de l'affection.

La plupart des auteurs se contentent de limiter ce cadre à toute tumeur primitive du poumon étant un « carcinome sans origine bronchique » [215]. C'est MASSON qui, avec plus de précision, trace un cadre mieux défini par la *non provenance des bronches sus-lobulaires et lobaires*.

Mais, dans « nombre de ces cancers alvéolaires » [54], les critères nécessaires à cette affirmation ne sont pas retrouvés (manquerait souvent : l'absence de vérification de toute tumeur primitive et de l'identification, entre deux rangées de cellules cancéreuses, de la paroi alvéolaire). Ces cas représentent très possiblement les métastases de carcinomes cylindriques glandulaires non retrouvés. En conséquence, « le cadre nosologique des cancers secondaires du poumon semble devoir être élargi au détriment des tumeurs, dites alvéolaires » [54].

La *diversité des noms attribués* à cette affection traduit bien la divergence des idées. Il en ressort même une impression de confusion. LIEBOW relève 36 appellations différentes comme : carcinome bronchiolaire, multiple adéno-carcinome papillifère muqueux ou gélatineux, adénomatose pulmonaire bénigne ou maligne, hyperplasie épithéliale diffuse, carcinome pulmonaire muqueux, pneumonie cancéreuse, carcinome alvéolaire, cancer, carcinome ou tumeur des cellules alvéolaires, etc...

On ne peut manquer également d'être frappé par la disparité et la *sporadicité des publications* des cas cliniques, pour la plupart isolés. Cependant, celles-ci se sont faites *de plus en plus fréquentes ces dernières années*. Cette affection, considérée d'abord comme exceptionnelle, apparaît maintenant d'une fréquence non négligeable. Pour s'en convaincre, il n'est que d'en suivre l'historique.

II. — HISTORIQUE

Celui-ci doit comprendre également les grandes dates de l'historique des cancers broncho-pulmonaires en général, car l'historique de l'épithélioma alvéolaire n'en est qu'un des embranchements.

Nous verrons que l'immense somme de travail accumulée, depuis plus d'un siècle, n'a permis que très progressivement de nous mener à ces connaissances si durement acquises et cependant encore incomplètes.

En 1810, BAYLE commence ce long défrichement par la reconnaissance d'une « *sixième sorte de phtisie* » : la phtisie cancéreuse. Dès 1819, LAENNEC fait du cancer du poumon une entité morbide en le distinguant de la phtisie et en ouvrant le *cadre nosologique des « Encéphaloïdes du Poumon »*. Il en commence la description macroscopique.

Puis, après les travaux cliniques de STOKES, en 1842, qui décrit la maladie et signale les signes de compression médiastinale, ceux de JACCOUD, de LANCEREUX et, en 1877, la thèse de DAROLLES, la distinction se fait entre cancer primitif et cancer secondaire.

C'est MALASSEZ qui, en 1876, ouvre la voie à l'épithélioma alvéolaire, en rapportant le premier cas d'un épithélioma pulmonaire différent de ceux connus jusqu'alors. Sous le nom de cancer encéphaloïde, il décrit un tumeur pulmonaire bilatérale, évoluant sous forme de nodules disséminés et caractérisés par la présence de cellules cylindriques revêtant des parois alvéolaires intactes et envahissant diffusément les deux poumons. Les ganglions lymphatiques péribronchiques étaient le siège de métastases. Il évite de se prononcer catégoriquement quant à l'histogénèse de la tumeur.

L'affection se présente longtemps comme très rare, même exceptionnelle. MUSSER, en 1903, rapporte la première observation de la forme compacte de ce type tumoral chez un homme de quarante-sept ans, avec atteinte des deux poumons.

Les publications de telles observations demeurent cependant des faits isolés. Depuis ces seize dernières années (soit 1942), s'est opéré un changement radical et de telles tumeurs sont devenues de plus en plus fréquemment signalées.

Il convient de signaler qu'entre temps, en 1930, la communication, par les chirurgiens anglo-saxons GRAHAM, ALEXANDER, I. EDWARDS, ROBERTS, OVERHOLT et HAIGHT, des premiers succès d'intervention d'exérèse de cancer bronchique, avait suscité avec un grand espoir un intérêt accru de la question des cancers pulmonaires.

En 1942, NEUBUERGER et GEEVER, dans une revue du sujet retiennent 24 cas comme certains, 15 douteux et 4 présentant des analogies avec l'épithélioma alvéolaire. A partir de 1942, les Américains s'y intéressent beaucoup. Certains auteurs ont même tenté d'isoler une forme bénigne, l'adénomatose pulmonaire, pour eux comparable à une maladie infectieuse du poumon chez le mouton. Ainsi LAIPPLY et FISCHER relèvent jusqu'en 1949, 14 cas d'adénomatose pulmonaire et 26 cas de carcinome alvéolaire. Mais il semble qu'il soit arbitraire de scinder ces tumeurs en deux groupes distincts [92, 32, etc.].

En 1949, SWAN parle de 51 cas publiés, GRIFFITH lui, en trouve 52. GAGNE signale 75 observations. En 1953, GARDIOL évalue à 100 le nombre de tumeurs alvéolaires décrites. En 1958, C. SIMECEK, J. KREJCI et B. SIMECKOVA relèvent 260 cas publiés dans la littérature mondiale accessible en Tchécoslovaquie. Ils remarquent une augmentation parallèle du nombre de cas d'épithélioma alvéolaire et de cancers bronchiques, dans leur matériel d'étude.

En France, c'est AMEUILLE en 1946 qui attire à nouveau l'attention sur l'intérêt clinique et histogénétique des adénomatoses pulmonaires. AMEUILLE, P. PROVOST, J. DELARUE et R. DEPIERRE rapportent un cas d'épithéliomatose respiratoire diffuse et, dans sa thèse, inspirée par AMEUILLE, Mlle O. SCHWEISGUTH publie la première revue générale de la question.

P. GALY, C. BAUD et A. DUPREZ, à Lyon, en reprennent l'étude et, en 1952, G. RIFFAT consacre sa thèse à une nouvelle mise au point. En 1952 est publiée une observation de Mme Th. BERTRAND-FONTAINE, J. DE BRUX et J.-J. BERNIER. En 1953, P.-U. BURTIN, dans sa thèse inspirée par le Professeur M. BARIÉTY, fait une revue des cancers alvéolaires.

Puis viennent l'étude de D. GARDIOL (1953), les publications de A. DUFOURT, P. SANTY, P. GALY, G. TOURAINE et G. RIFFAT (1953-1954), de R. AMSLER, DE BRUX et POIRIER, la thèse de CORRÉ (1955), à propos d'un cas avec expectoration incoercible. En 1956, BROUET, CHRÉTIEN, MARCHE et CORRÉ font une excellente analyse du pro-

blème de l'épithélioma alvéolaire et une étude précise de l'histogenèse. En 1957, paraît une publication de TURIAF, MARLAND et SORS. DEPIERRE, en 1958, parle du sujet dans le cadre du cancer primitif et secondaire du poumon en général.

Ainsi nous voyons les cas passer de 24 en 1942, à 260 en 1958, en même temps que se précise leur originalité et le grand intérêt de leur étude qui découle aussi des problèmes théoriques sous-jacents.

III. — ÉTIOLOGIE

Elle reste comme pour tout cancer mystérieuse. Avant de l'étudier plus à fond, avec les autres problèmes de l'affection, nous dirons quelques mots sur trois points souvent envisagés.

AGE ET SEXE

Les trois quarts des malades ont entre quarante et soixante-dix ans [225]. Les âges extrêmes signalés sont de dix-sept à quatre-vingt-neuf ans, mais « la plupart » des patients ont entre cinquante et cinquante-neuf ans [150]. Ces chiffres sont superposables à ceux du cancer bronchique.

Fait particulier, les hommes et les femmes sont à peu près également touchés par l'épithélioma alvéolaire [150], les femmes l'étant même un peu plus souvent. GARDIOL, sur 100 cas, retrouve 47 hommes et 53 femmes. Ceci est donc à l'opposé du cancer bronchique qui frappe environ 1 femme pour 3 hommes selon FISCHER ou pour 5 selon WILLIS.

LE TABAC

Le tabac ne semble pas influencer son apparition, et les nombreuses discussions actuelles sur le rôle du tabac dans les cancers bronchiques n'ont plus le même intérêt ici. On pourrait sans difficulté admettre, avec BERKSON, son action non spécifique en tant que facteur aggravant le vieillissement cellulaire et diminuant la résistance de l'individu, en lui donnant la vulnérabilité d'un homme de dix à quinze ans plus âgé.

ALTERATION PREALABLE DU PARENCHYME

Le rôle favorisant d'une altération préalable, du parenchyme pulmonaire, quelle qu'elle soit est à noter. SIMECEK et coll. l'ont vérifié

chez 7 de leurs malades sur 11. Chez 5 malades, rapport entre la tumeur et l'hyalinisation, chez 1, rapport avec une élastose pulmonaire, et chez 1 autre, connexion évidente avec le foyer d'une inflammation polynucléaire intense qui comprenait les restes d'un tissu végétal, sans doute aspiré. TOURAINE retrouve 45 cas de cancers périphériques divers qui semblent se développer sur une cicatrice ; ces cicatrices sont le plus souvent post-tuberculeuses. Son étude porte sur 130 cancers périphériques du poumon, dont 36 % sont de type glandulaire (ces faits sont, sans doute, seulement responsables de modifications hyperplasiques « favorisantes »).

On a signalé 1 cas dix-huit ans après l'administration de thoro-trast. Le produit radio-actif est présent dans l'organisme à l'autopsie. ABRAHAMSON, le rapportant, lui accorde un rôle étiologique.

CHAPITRE II

ETUDE CLINIQUE

L'intérêt majeur de cette étude est l'établissement d'un diagnostic précoce.

Or les traits dominants de cette affection sont : sa *latence clinique* et, lors de sa manifestation, l'absence d'un tableau clinique particulier. Cependant certains *signes d'alarme* peuvent être évocateurs par leur groupement. Ils doivent entraîner, alors, le déclenchement sans délai de méthodes rigoureuses de diagnostic, qui seules permettront la précocité de ce diagnostic et l'exérèse curative.

C'est de l'analyse précise des manifestations cliniques et de la valeur des divers examens, que nous avons obtenu les éléments essentiels de notre étude.

Sur le plan radio-clinique, certes, on peut distinguer :

a) Une forme localisée (pseudo-infiltrative ou nodulaire isolée) avec discordance radio-clinique. En général, elle est cliniquement muette ; mais dans de rares cas, elle peut se révéler par quelques signes respiratoires d'apparence banale. Son évolution lente est typique de cette forme théoriquement opérable.

b) Une forme disséminée (macro-nodulaire) qui adopte la symptomatologie d'une affection pulmonaire grave. Son évolution est rapide. Elle est au-dessus de tout recours thérapeutique.

Mais nous plaçant *sur le plan clinique pur*, nous décrirons successivement les signes qui amènent le malade à consulter, la symptomatologie d'ensemble, ce que peut révéler l'examen, ainsi que les méthodes d'exploration à mettre en œuvre.

A. — SYMPTOMATOLOGIE

I. — SIGNES

a) PHASE SILENCIEUSE ASYMPTOMATIQUE

Dans la plupart des cas une phase silencieuse asymptotique initiale va rendre tout *diagnostic précoce extrêmement difficile* et donc rare. Ce « silence » peut durer des années avant le premier signe clinique. A cette période, seul un examen systématique est capable d'être révélateur.

b) SIGNES QUI AMENENT LE MALADE A CONSULTER

Plus ou moins tard, le début clinique va se manifester par un *polymorphisme* peu évocateur. En effet, les malades viennent consulter pour des motifs très variés.

1° Ce peut être pour des *épisodes pulmonaires aigus, pseudo-infectieux*, ayant tendance à récidiver [24].

2° *Pour des troubles isolés et peu importants* (c'est le plus fréquent) :

— Une *toux qui dure*, des douleurs thoraciques, une *expectoration* tenace, quelquefois striée de sang ou de la dyspnée.

— Dans leur étude sur 6 malades, SIMECEK et coll. [215] notent que : 2 viennent pour *hémoptysie*, 2 pour toux et asthénie, 1 pour dysphagie.

3° De rares cas ont été signalés de malades venant pour des *signes d'origine métastatique*.

— Des malades sont venus pour des *signes cérébraux*.

Un cas est rapporté par IKEDA : le début se fait par une association de *troubles psychiques* et de *troubles moteurs*, puis survient une *gêne à la déglutition*. Le malade va mourir après cinq semaines en polypnée fébrile.

On retrouve à l'autopsie des métastases cérébrales et méningées.

Un cas de GEEVER ; même début.

— IKEDA, PAUL et JUHL : *début par une atteinte osseuse douloureuse*.

4° En fait, les *signes d'alarme* les plus fréquents sont l'association d'une *toux tenace* à des *crachats hémoptoïques*, chez un *adulte de plus de quarante ans*. Ceci constitue un faisceau de signes *très suggestifs*, quoique banal.

c) VUE D'ENSEMBLE DES SIGNES

— *L'état général* reste bon pendant une période prolongée [215].

— *La toux* est retrouvée constamment. Elle ramène :

— *Une expectoration* 5 fois sur 6 [215]; le plus souvent blanchâtre, spumeuse, avec parfois des filets de sang. Chez un tiers des malades, elle n'apparaît que les derniers mois. Elle peut être très évocatrice par son abondance extrême ; véritable forme clinique alors. Quelquefois beaucoup plus d'un litre par jour.

Pour GARDIOL, cette expectoration abondante est « le seul symptôme pathognomonique », mais ne se voit que dans un quart des cas. Elle est riche en mucus.

— Une *dyspnée*, légère au début, est fréquente.

— Les *douleurs thoraciques* et *l'oppression* sont retrouvées chez beaucoup de malades, mais ne sont jamais atroces, ni rebelles.

— Les *hémoptysies* sont rares.

Tous ces *signes, initiaux en règle*, sont peu évocateurs. (Mise à part l'expectoration profuse d'une évolution moins récente déjà.) Dans un deuxième temps, ils vont faire place aux *signes tardifs, traduisant déjà une évolution avancée*.

— Un *amaigrissement* qui ne sera très évident que les derniers mois, peut aboutir à une véritable cachexie.

— Une *altération de l'état général* est plus ou moins rapide, avec une *asthénie importante*.

— La *température* peut être subnormale (signant la surinfection).

— La *cyanose*, par insuffisance respiratoire, ira en augmentant.

— La *dyspnée* deviendra de plus en plus marquée, aboutissant très souvent à *l'asphyxie* : façon de mourir des deux tiers des malades [215].

Bien plus rarement, les malades mourront de métastases diverses.

d) EXAMEN CLINIQUE

Il est *capital* pour la recherche d'un cancer primitif extra-pulmonaire, dont l'absence doit être notée après une recherche faite de parti pris.

Il n'apporte que *peu de renseignements au point de vue pulmonaire*.

Les signes résultent du siège et de l'extension des lésions : ce peut être quelque râles, dans une zone de matité ou de submatité, ou bien des signes de condensation pulmonaire franche. Quelquefois un syndrome pleural prédomine, avec le plus souvent un liquide pleural citrin ; de mauvais pronostic si le liquide est hémorragique. Parfois le tableau est complètement négatif.

Le reste de l'examen somatique sera complet, sans oublier l'examen génital et la recherche de métastases. L'état général, la présence d'une dysphagie, ou la notion d'un infarctus myocardique récent seront notés (bilan opératoire éventuel ?).

II. — EXAMENS

a) L'EXAMEN RADIOLOGIQUE

Il représente *l'examen essentiel du dépistage*.

1. LA RADIOGRAPHIE

On pourra avoir trois types d'images pulmonaires.

1° *Dans les formes localisées* (pseudo-infiltrative ou nodulaire isolée). L'image est faite d'une opacité triangulaire ou arrondie, d'aspect classiquement homogène, en général bien limité et au sein desquelles des clichés très pénétrés pris avec une grille de Bucky peuvent objectiver la présence de nodules [32]. Souvent l'image est à topographie segmentaire. Elle siège volontiers à une base [24]. Les deux côtés, ainsi que toutes les régions du poumon peuvent être également atteints. Son unilatéralité lui donne un aspect d'infiltrat inflammatoire. Une image périphérique arrondie constitue l'aspect « en boule », évoquant le tuberculome.

2° *Dans les formes disséminées* (le plus souvent macro-nodulaires), les deux champs pulmonaires sont le siège d'images nodulaires assez opaques, de dimension variable, à limites relativement floues, inégalement réparties et pouvant confluer en aires très denses.

3° *Les formes mixtes* associent les deux autres types d'images et se voient assez fréquemment.

Etudiant 91 cas, avec des signes cliniques nets, BURTIN retrouve 22 aspects nodulaires, 34 pseudo-infiltratifs et 35 mixtes. Mais les plages de pseudo-infiltrats étant dues à la coalescence de nodules, il est bien évident que cette division en trois types d'images n'est qu'un schéma.

Dans certains cas, on pourra voir : un *épanchement pleural*, une *attraction médiastinale du côté le plus atteint* et même une *atélectasie*, ce qui est très rare.

De plus, l'examen radiologique aura toute son importance pour le *dépistage d'un cancer primitif*, que l'on recherchera par des radiographies osseuses, digestives, urinaires, etc.

2. LA BRONCHOGRAPHIE LIPIODOLÉE

Un critère bronchographique serait hautement évocateur. Selon ce critère, les bronches sont étroites, rigides, uniformément distribuées ; les bronches terminales et les alvéoles ne s'injectent pas [261].

Cependant ces caractères sont rarement présents, et quelquefois ce sont des images à type de petites bronchiectasies distales qui sont retrouvées. Dans l'ensemble, *images sans spécificité*, variables d'un malade à l'autre, d'où intérêt médiocre de la bronchographie pour le diagnostic.

b) L'EXAMEN ENDOSCOPIQUE

1. LA BRONCHOSCOPIE

a) Elle montre *l'absence de modifications bronchiques de nature tumorale*, renseignement négatif capital, avec la réserve habituelle que certaines bronches segmentaires distales échappent à l'examen.

b) Elle peut montrer des *signes inflammatoires*. Toujours tardivement et rarement, ont été signalés : un bombement de la paroi [101], une sténose d'un orifice bronchique [132] et d'autres signes sans spécificité.

c) Une *sécrétion spumeuse et mucoïde* en provenance des segments pulmonaires intéressés est significative [161]. Dans la forme bronchorrhéique, il y a une véritable inondation de l'arbre bronchique par la bronchorrhée.

d) L'examen servira à pratiquer les *aspirations dirigées* pour le cytodiagnostics.

e) En aucun cas elle ne peut infirmer le diagnostic d'épithélioma alvéolaire par sa négativité.

2. LA PONCTION-BIOPSIE (ponction directe transthoracique)

Bien qu'ayant à son actif quelques diagnostics [133, 245, 220], elle n'est pratiquée que très rarement, et même déconseillée par certains en raison de ses dangers et *doit céder le pas à la thoracotomie exploratrice*, quand celle-ci est indiquée.

c) L'EXAMEN CYTOLOGIQUE DE L'EXPECTORATION

1. DANS LA PHASE SILENCIEUSE DU DÉBUT (assimilable à une forme localisée)

Elle n'est *positive qu'une fois sur cinq*.

2. DANS LA FORME ÉVOLUÉE, DISSÉMINÉE

C'est la *méthode diagnostique la plus importante*. Elle serait positive dans 63 % des cas [161]. Il faut insister sur sa valeur ; et en pratique, on demandera que la recherche des cellules malignes soit faite minutieusement, à plusieurs reprises, dans l'expectoration ou les aspirations bronchiques dirigées.

L'examen se pratique après coloration ; celle de PAPANICOLAOU, entre autres, est souvent employée. Le cytodagnostic permet non seulement de déceler la malignité, mais dans certains cas un diagnostic précis a pu être fait. A l'inverse, les cellules atypiques ne sont quelquefois pas retrouvées.

Etudiant la cytologie des crachats de 15 malades [244], PAPANICOLAOU affirme le diagnostic 9 fois, et le considère 3 fois comme probable. Il déclare que les crachats des malades ayant un épithélioma alvéolaire sont très souvent riches en cellules multinucléées. GOOD et coll., sur 6 cas examinés, font 4 fois le diagnostic de tumeur maligne, dont 2 fois celui de tumeur alvéolaire. BROUET et coll. publient un cas où la recherche a été positive. SIMECEK et coll., chez 6 malades, ont 6 résultats positifs, et pour 4 d'entre eux cela avait été le premier indice d'une maladie maligne. Ils ont également retrouvé des cellules malignes 4 fois dans l'épanchement pleural.

HATFIELD et HILL décrivent comme des aspects de valeur, la présence de petites masses rondes ou ovalaires de cellules épithéliales régulières, sans mitoses, mais cependant d'allure tumorale (noyau hyperchromique de forme et de taille anormale). Les cellules peuvent contenir des gouttelettes mucicarminophiles. WEIR (par lavage bronchique) trouve des « cellules non ciliées, cylindriques et hautes reposant sur une bordure ciliée ».

En pratique, retenons que le cancer est vraisemblable devant des cellules à noyau volumineux, irrégulier, hyperchromatique, avec conséquemment un protoplasme réduit. L'épithélioma alvéolaire sera évoqué devant un protoplasme acidophile en croissant, et des cellules prenant un aspect « en chaton ».

BROUET et coll. pensent que lorsqu'on cherche des éléments tumoraux dans les expectorations ou les sécrétions bronchiques, on les trouve souvent.

Il ne semble pas non plus qu'on en trouve trop souvent. J.-L. NICOD et F. NICOD n'ont pas un seul « faux positif » dans leurs résultats cytologiques.

EN CONCLUSION, cet examen d'une grande valeur diagnostique *doit être toujours demandé* et à de nombreuses reprises.

d) EXAMENS BIOLOGIQUES

1. RECHERCHE DE BACILLES DE KOCH DANS L'EXPECTORATION

Elle est classiquement *négative*, et c'est là un fait de grande valeur. Cependant le contraire ne peut suffire à infirmer le diagnostic d'épithélioma alvéolaire, car l'association des deux affections est connue.

Les autres examens n'apportent rien de particulier.

2. NUMÉRATION SANGUINE

La polyglobulie se voit rarement, mais elle peut être considérable : 6-7 millions de G.R. Quelquefois elle est proportionnelle à l'insuffisance respiratoire.

Leucocytose avec polynucléose, fréquemment rencontrée, marque la surinfection avec une augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (elles sont normales sans surinfection ; urée, protides, B.W., culot urinaire sont sans intérêt).

3. FONCTIONS RESPIRATOIRES

Elles ont été peu étudiées. Pas de stase dans la petite circulation [184, 133]. Dans la forme avec insuffisance ventriculaire droite (rarissime), il y a stase.

4. FONCTIONNEMENT CARDIAQUE (en dehors des rarissimes cas avec I.V.D.)

« Pas influencé, même dans les cas avancés » [24], et ce n'est que la diminution progressive du parenchyme pulmonaire qui peut expliquer la dyspnée.

e) THORACOTOMIE EXPLORATRICE

Sera dans bien des cas où le doute subsiste, le « procédé suprême » de diagnostic. Il faudra préciser ses indications et ses contre-indications par une étude pré-opératoire rigoureuse. Elle sera souvent accompagnée d'un examen de biopsie extemporanée et, dans nombre de cas, sera suivie d'une exérèse, malgré l'incertitude qui peut encore subsister.

La thoracotomie exploratrice est en fait, souvent aussi, un « moment capital » du traitement. Nous étudierons avec le traitement sur quels éléments discuter ses indications, ce qu'on peut en attendre, et en conséquence quelles sont les indications de l'exérèse qui peut lui faire suite.

III. — FORMES CLINIQUES

a) FORME BRONCHORRHEIQUE

Très évocatrice, mais peu fréquente.

Un peu plus du quart des observations [92].

Elle se caractérise par une *expectoration très abondante*, blanchâtre, dépassant plusieurs centaines de cm³ par jour ; peut atteindre : un litre par jour [245], 800 cm³ [149] et, dans une observation de KENNAMER, l'expectoration aurait atteint 5,300 litres en douze heures.

Habituellement, elle va en augmentant graduellement.

Cette expectoration profuse est, pour GARDIOL, « le seul symptôme pathognomonique de la tumeur alvéolaire ».

Elle est pumeuse ou visqueuse, avec une couche mousseuse surnageant au-dessus. On peut lui retrouver *deux parties constituant*, à

l'examen, *du mucus et un exsudat albumineux* en plus ou moins grande proportion. Elle sédimente au repos. S'il y a de la surinfection, on retrouve des leucocytes et des germes dans le sédiment.

Elle s'accompagne d'une *dyspnée importante* avec un *état général très touché*. Il existe une *déshydratation importante* qui peut entraîner des troubles hydro-électrolytiques parfois considérables. Dans l'observation de BROUET et coll., l'expectoration d'environ 1 litre par jour s'accompagnait de perte chlorurée sodique notable et d'hémoc concentration.

Un cas assez similaire est rapporté (1952) par W.J. LEWINSKY et R.A. KEAN, avec le titre « Pertes liquidiennes électrolytiques et protéiques secondaires à la bronchorrhée de l'adénomatose pulmonaire ». L'expectoration, dans ce cas, atteint 2 litres par jour, avec un total d'environ 78 litres en moins de quatre mois. Par voie bronchique, le malade en quatre mois perd environ 780 g de protéines et 470 g de chlorure de sodium. Il y eut une perte d'environ 50 p. 100 du liquide plasmatique, le seul liquide corporel à être touché. On ne peut exclure une perte possible du potassium intra-cellulaire, quoiqu'il n'a pas été constaté de perte de potassium.

Selon l'auteur, *trois hypothèses* peuvent être émises pour tenter d'expliquer ces fuites liquidiennes et électrolytiques : soit filtration d'ions et de petites molécules par les alvéoles en rapport avec la tumeur, soit sécrétion de ces produits par la tumeur elle-même, soit simple exsudat inflammatoire de la tumeur.

A l'examen radiologique il s'agit, sauf exception, d'une forme disséminée (*très rares exceptions* : tumeur localisée qui, après exérèse, fait dans les 2 cas de WEIR et EFFEW une récurrence disséminée).

A la bronchoscopie, il existe une véritable inondation des bronches par l'expectoration.

La thérapeutique est, dans ces formes disséminées, nulle sur le plan curateur, et bien pauvre sur le plan symptomatique.

Le régime sec, qui entraîne une baisse de l'expectoration, va accélérer l'aggravation de l'état général. Aussi, dans les cas où ce régime a été essayé, il a fallu reprendre l'administration des liquides, ce qui a parallèlement entraîné une reprise de l'expectoration.

— Sur la surinfection, les antibiotiques pourront agir sans influencer le cours même de la maladie.

— L'évolution se fera rapidement, en quelques mois, vers l'insuffisance respiratoire et la mort par asphyxie consécutive.

Il semble que l'on puisse rapprocher de cette forme bronchorrhéique des cas cliniques rapportés sous d'autres rubriques.

— Mlle BRIEN, dans sa thèse, publie 2 cas du service du Docteur P. BOURGEOIS sous le nom de « Bronchorrhée hydromuqueuse incoercible ».

— GENARO et MINETTO, en Italie, parlent du « syndrome bronchorrhéique hydromuqueux incoercible à évolution maligne ».

b) FORMES AVEC INSUFFISANCE VENTRICULAIRE DROITE

Elles sont très rares. La cause semble être une artérite pulmonaire associée, avec hypertrophie ventriculaire droite.

Une observation de FISHMAN, EPSTEIN et GRAYSEL est caractéristique. Il y avait une stase dans la petite circulation.

LAIPPLY et FISCHER signalent un cas similaire.

c) FORMES REVELEES PAR UNE METASTASE OU A L'EXAMEN POST-MORTEM

Les formes révélées par une métastase sont très rares et ont été étudiées dans les formes de début.

Dans des cas encore très rares, les malades meurent d'une autre cause : calcul du cholédoque [192], maladie d'allure septicémique [174], embolie de l'artère pulmonaire [215]. Ce sont alors des découvertes d'examen *post-mortem*. (Un malade opéré par MEARS et coll. meurt de maladie de Hodgkin.)

IV. — ÉVOLUTION

Constamment progressive et fatale.

a) *Certains cas peuvent évoluer très lentement* et certains pourraient même revêtir une allure pseudo-chronique rarement citée ([52] : six ans ; [180] : sept ans ; [32] : huit ans, ici image radio cinq ans après le début clinique et dissémination trois ans après les premières images).

WHITE, MADDING et HERSCHBERGER : homme de trente-quatre ans. Évolution totale de près de onze ans.

b) D'autres cas sont d'évolution rapide (rappelant celle d'une pneumonie).

HEDINGER : 1 cas évolue en quinze jours, l'autre en quatre semaines.

WEIR rapporte une évolution de six semaines. KING : durée de deux mois cliniquement.

c) Mais en général, une fois la dissémination constituée, la mort va survenir dans un délai variant de quelques mois à deux ans. NEUBUERGER et GEEVER donnent le *délai moyen de un an*. Celle-ci est due soit à une insuffisance respiratoire chronique, aggravée ou non par une défaillance cardiaque droite, soit à une généralisation métastatique, très rare.

d) L'évolution peut aussi, dans certains cas, être *précipitée ou aggravée par une complication*. On pourra voir :

a) EPANCHEMENT PLEURAL

Qui n'est pas très rare.

Se retrouverait chez presque tous les *malades à dissémination ou à état mixte*. Un malade à forme diffuse avait, au-dessus de l'infiltration pleurale maligne, une réaction pleurale limitée (SIMENEK et coll.).

Le plus souvent, liquide citrin ou ambré, quelques fois séro-hématique.

En général, *n'a pas tendance à se reproduire* ([39], [149] : 1 cas, ponctions répétées).

b) PNEUMOTHORAX SPONTANE

A été signalé, quoique très rarement (BURTIN en relève 5 cas) [101, 154, 46] et se résorbe assez vite.

c) METASTASES

Elles sont signalées dans environ 50 % des cas.

(Pour GARDIOL, on ne les voit pas plus souvent parce que le cancer peut tuer avant de métastaser.)

On peut voir une *atteinte cérébrale* (avec hémiplegie [249]), une *paraplégie par compression médullaire* [98], une *métastase osseuse* [225, 179], mais ce sont les *métastases ganglionnaires* les mieux connues.

Les plus courantes sont, par ordre de fréquence (métastases à distance) : foie, ganglions, lymphatiques, reins, cerveau, surrénales et péricarde [92].

B. — DIAGNOSTIC

I. — LE DIAGNOSTIC POSITIF

Pour le poser avec *certitude*, il faut, condition essentielle, qu'un cancer pulmonaire ou métastatique, susceptible d'adopter une structure similaire, n'existe pas chez le même individu.

Ce diagnostic est très difficile à établir avec précision, et cette difficulté sera variable selon le stade évolutif de la tumeur (localisée ou disséminée).

Le dépistage est essentiellement radiologique. Le retard à « l'extériorisation radiologique » est l'imperfection essentielle de cet examen.

La forme bronchorrhéique est d'une grande évidence clinique, par son expectoration abondante et incoercible, faisant ainsi figure d'expectation.

Trois ordres de faits existent pour suggérer ou établir le diagnostic :

1° Des signes d'alarme.

2° La notion de l'âge.

3° Les moyens précis de diagnostic : radiologie, bronchoscopie, cyto-diagnostic, thoracotomie exploratrice.

En pratique, le diagnostic sera envisagé dans deux ordres de circonstances.

1° *Le cancer est dépisté fortuitement* à l'occasion d'un examen systématique. Le malade est en bonne santé apparente. A la radiographie, on trouve presque toujours soit un nodule périphérique pulmonaire isolé, soit une opacité en plage pseudo-infiltrative. Nous écarterons de cette circonstance la révélation, rarissime fortuitement, d'une forme disséminée qui sera en fait accompagnée par quelques signes cliniques souvent négligés par le malade.

Dans un premier temps, on a écarté une tuberculose avec plus ou moins de certitude (recherche du bacille de Koch et réactions tuberculiniques) et la recherche d'une néoplasie extra-pulmonaire s'avère négative, à la clinique comme à la radiologie. Au total, malgré les examens, le doute étiologique subsiste. Sans délai auront été mis en œuvre alors les examens indispensables : *radios en série, bronchoscopie avec aspiration dirigée, examen cytologique*, réservant encore

la thoracotomie exploratrice, car sa valeur ne saurait justifier son emploi intempêstif.

Il est inexcusable à ce stade de perdre de vue ce malade. Il doit être revu dans quelques jours pour de nouveaux clichés et d'autres examens. A ce moment, même si la masse est stationnaire, cela ne peut infirmer le diagnostic d'épithélioma alvéolaire. Une calcification au sein de l'opacité ne permet pas non plus d'écarter son caractère malin (TOURAINE). Le plus souvent, aucun facteur convaincant n'est apparu, et dans 4 cas sur 5, le cyto-diagnostic est négatif, après aspiration, à ce stade.

Toute expectative est dangereuse alors pour le malade.

Si le doute se maintient et si les conditions d'opérabilité sont réunies, il est *essentiel* sans plus tarder de proposer et d'*obtenir* une *thoracotomie exploratrice*, « procédé suprême », avec ou sans examen biopsique extemporané. Elle sera suivie éventuellement, si les indications sont favorables, d'une exérèse conservatrice. Seule cette attitude donne au malade les chances maximum qu'il est en droit d'espérer. Les risques opératoires, non négligeables, seront étudiés avec le traitement, de même que l'étude rigoureuse des indications de l'exploration.

Des statistiques récentes ont montré que chez les malades opérés sans signes cliniques, on obtenait 70 % de survie supérieure à cinq ans, tandis que chez des malades opérés à la période des signes cliniques, on obtenait seulement de 20 à 35 % de survie supérieure à cinq ans.

La bronchoscopie est d'un intérêt plus que médiocre ici. Ses renseignements négatifs sont communs à l'épithélioma alvéolaire et au cancer périphériques bronchogénique. *La bronchographie* est sans spécificité.

Dans certains cas, la thoracotomie ne peut trancher et on décide, vu les aspects favorables, l'exérèse. Quelquefois, on extirpera un tuberculome, un kyste hydatique ou un bloc de pneumonie chronique, et si le diagnostic d'épithélioma alvéolaire est infirmé, le malade sera en tous cas complètement guéri de l'affection en cause. Ce fait vient donc encore renforcer l'attitude exploratrice.

EN RÉSUMÉ : La forme localisée dépistée fortuitement représente le « diagnostic utile », mais c'est un « diagnostic difficile ».

2° *Il s'agit d'un cancer qui s'est manifesté par ses signes cliniques.*

Sauf exception, la contrepartie des symptômes sera la présence à la radiographie d'une forme disséminée, donc sans recours théra-

peutique. A ce stade, le *cyto-diagnostic* est fréquemment positif et représente la grande méthode de diagnostic.

Quelquefois, on aura affaire encore à une forme localisée, dont le pronostic après exérèse sera souvent moins bon que dans la forme silencieuse (nodules disséminés « infra-radiologiques » ? surinfection ?)

EN RÉSUMÉ : Ici, « diagnostic plus facile », mais « moins ou pas utile ».

3° Il est des *cas intermédiaires*, sans doute les plus intéressants, où quelques petits *signes d'alarme* devront guider le clinicien. L'association d'une toux tenace et de crachats hémoptoïques est une association particulièrement suggestive, surtout chez un adulte ayant dépassé la quarantaine. Un *examen radiographique de dépistage* s'impose dans de tels cas, et pourra déclencher éventuellement des examens plus précis.

EN RÉSUMÉ : Devant « les signes d'alarme », penser cancer et le chercher.

4° Il faut citer comme une exception le cas décrit par GELINAS-MACKAY, où le diagnostic a été fait du vivant du malade par *l'examen anatomique d'un ganglion cervical métastatique* dont l'aspect faisait penser à un épithélioma alvéolaire du poumon.

Dans l'ensemble, l'avenir appartient à une véritable *prophylaxie* de l'épithélioma alvéolaire dont l'opération exploratrice en cas d'incertitude persistante après la radio de dépistage, la bronchoscopie et l'examen cytologique sont les moyens, non sans efficacité, dont nous disposons.

Les risques opératoires, non minimes, doivent dans les cas choisis avec mesure s'effacer devant les risques à tous coups fatal de laisser en place ce processus malin, et encouragé par la notion que même une exérèse de métastase pulmonaire isolée peut prolonger notablement la vie du malade.

II. — LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'affection pouvant simuler nombre d'affections pulmonaires chroniques, on sera amené, selon les signes cliniques présents, à envisager ou une pneumopathie banale au début, ou une pneumopathie

grave plus tardivement. C'est rarissime qu'une métastase oriente la discussion vers un état non pulmonaire.

Seule la forme bronchorrhéique ne posera pratiquement pas de problème diagnostique.

En fait, c'est l'examen radiologique qui donnera les éléments concrets de la discussion diagnostique essentielle. Il s'agira d'une véritable confrontation radio-clinique, avec souvent aucun parallélisme entre les images et leur traduction symptomatique.

Pour trancher le problème dans bien des cas, ni la bronchoscopie, ni l'examen cytologique de l'expectoration ne suffit. Une thoracotomie exploratrice avec biopsie extemporanée sera alors la méthode choisie du diagnostic.

a) IMAGES LOCALISEES

Devant les images localisées, pseudo-infiltratives, on discutera des lésions localisées ou segmentaires de tous ordres et souvent le diagnostic restera incertain.

On pense à :

— *Une infiltration pneumonique* qui peut être d'un caractère très proche, et c'est souvent le diagnostic le plus difficile. De toutes façons, ce sera un diagnostic provisoire, l'évolution venant trancher. Cependant les signes d'accompagnement et l'examen cytologique fait méticuleusement peut quelquefois rapidement résoudre le problème. *Devant toute infiltration atypique d'origine indéterminée, il faut penser à l'épithélioma alvéolaire et tenter avec soin d'en faire la preuve.*

Puis après, on évoque :

— *Un infiltrat tuberculeux.*

— *Un trouble de la ventilation*, segmentaire ou lobaire, que la bronchoscopie va venir infirmer ou confirmer.

— *Une bronchiectasie* avec son image évidente à la bronchographie lipiodolée.

— *Une pneumonie chronique.*

— *Un tuberculome* si l'image est unique et bien circonscrite (nodule isolé). Siègerait rarement aux bases, contrairement à l'épithélioma alvéolaire.

— *Un kyste hydatique.*

Enfin, ce qui est plus important encore vu les conséquences, on envisagera toujours :

— *Un cancer bronchique à localisation distale* qui, échappant à la bronchoscopie, peut égarer le diagnostic. L'évolution sera plus rapide

et, comme l'épithélioma alvéolaire localisé, il entraîne l'intervention ; donc méprise sans conséquence pratique.

— Une localisation secondaire néoplasique isolée, que la découverte du cancer initial viendra éclairer. Pour cette raison, l'examen clinique et radiologique complet est indispensable. Pour DEPIERRE, cette forme infiltrative du cancer secondaire à une symptomatologie très marquée, et une évolution rapide, ce qui serait le contraire de l'évolution en longueur de la forme localisée de l'épithélioma alvéolaire.

b) IMAGES DISSEMINÉES

Devant les images disséminées, nodulaires ou mixtes, les diagnostics évoqués seront essentiellement fonction de l'intensité des signes cliniques et de l'aspect même des images.

1° Le diagnostic le plus important à débattre, par ses conséquences pratiques, est celui de *néoplasie secondaire du poumon*. Mais on ne découvre pas de cancer primitif, car après un examen complet, la clinique ne révèle rien ; rien du point de vue génito-urinaire en particulier. Les radiographies osseuses, digestives et urinaires n'apprennent rien non plus.

La seule réserve alors serait l'existence d'un cancer initial minime qu'on ne retrouverait qu'à l'examen histologique fait par coupes sériées. De plus, ces formes macro-nodulaires de cancer secondaire auront une symptomatologie atténuée ou absente assez longtemps et une évolution lente [54], à l'opposé de la forme disséminée primitive.

2° Mais le diagnostic évoqué le plus souvent est celui d'une *forme diffuse de tuberculose*, la plus fréquente étant la *broncho-pneumonie tuberculeuse* ou une forme exsudative diffuse. Beaucoup plus rarement, des images micro-nodulaires feront penser à une miliaire. (Mc COY cite un malade parti pour le sanatorium.) Mais en général le malade n'est pas ou peu fébrile, la bacilloscopie est négative et la vitesse de sédimentation normale ou subnormale. De plus, les antibiotiques bien souvent employés sont sans action en dehors d'une surinfection éventuelle (une forme associée a été signalée pourtant, gênant beaucoup le diagnostic [56, 89]). La présence du bacille de Koch ne peut donc infirmer le diagnostic de cancer.

3° Une *sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schauman* peut être envisagée en raison de la bacilloscopie négative, des réactions tuberculiniques négatives. Mais il s'agirait alors d'une forme purement pulmonaire. La rapidité de l'évolution viendra démentir ce diagnostic.

On peut être amené aussi à discuter :

- Une *carcinose miliaire*, mais tumeur initiale [6].
- Une *silicose*, mais anamnèse [101].
- Une *mycose*, mais on ne retrouve pas de champignons.
- Une *histoplasmose*.

Il reste que l'important sera de *savoir penser à l'épithélioma alvéolaire*, et cela surtout devant un infiltrat pseudo-inflammatoire d'étiologie indéterminée. La mise en œuvre des procédés du diagnostic doit être sans exception. Devant la formes disséminée, une sarcoïdose, une tuberculose, une carcinose miliaire, une mycose, une histoplasmose sont rarement durablement envisagées, et n'ont pas l'intérêt vital du cas précédent.

La *néoplasie secondaire* est en fait le problème diagnostique dominant.

* *

C. — PRONOSTIC

Il dépend de l'opérabilité et des conséquences post-opératoires. L'*opérabilité*, traduisant la localisation, est déjà un bon signe.

Les nombreux cas déclarés inopérables ont un pronostic à tout coup fatal, et souvent rapidement (le plus souvent, formes disséminées).

Mais en réalité, le *pronostic de l'exérèse* lui-même est grave. Il sera fonction de la précocité du diagnostic, du siège de la tumeur, de son potentiel évolutif, de l'état général et de l'âge du malade. Il semble que s'il n'y a pas de contre-indication opératoire quant à un âge avancé, c'est en général cependant entre soixante et soixante-dix ans qu'apparaissent presque constamment des contre-indications formelles.

L'évolution lointaine, *post-opératoire*, elle, est imprévisible, assez fréquemment grevée de récidives.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'examen, macroscopique et microscopique, va révéler une morphologie particulière. A lui, en définitive, revient la définition même de l'affection, et c'est également lui qui détient la certitude du diagnostic.

La recherche minutieuse d'un cancer primitif extra-pulmonaire doit être systématique, car l'affirmation de son absence est la condition *sine qua non* du diagnostic de l'épithélioma alvéolaire.

A. — CONSTITUTION

a) EXAMEN MACROSCOPIQUE

L'épithélioma alvéolaire se présente sous la forme de nodules (ou foyers tumoraux) presque toujours multiples, et souvent disséminé à tous les lobes.

L'aspect peut être purement nodulaire, compact, localisé ou mixte. La forme compacte, elle-même réalisée par la coalescence de nodules, peut être de topographie segmentaire, lobaire et quelquefois intéressant un poumon entier. Très rarement, on retrouve une nodosité solitaire (3 fois [215]). Pour LIEBOW, 2 fois sur 3 on rencontre la forme mixte ou nodulaire.

Les noyaux ont un diamètre qui varie de 8 à 20 millimètres [92], et LIEBOW considère que la bilatéralité des foyers est de 80 % au moment de l'examen du malade en clinique.

On retrouve parfois un épanchement pleural, des adhérences pleurales, plus rarement des adhérences du péricarde (2 fois sur 11 [215]). En général, les poumons sont augmentés de volume et de poids. Le cas de BRIESE : 2.360 et 2.750 g respectivement pour chaque poumon.

La plèvre apparaît souvent comme bosselée en raison de nodules pleuraux ou par le soulèvement dû à des lésions sous-jacentes qui, à la palpation, très souvent révèlent comme de multiples noyaux, fermes. A la coupe, les zones tumorales sont blanchâtres, plus ou moins indurées et plus ou moins limitées. On voit souvent sourdre du parenchyme un liquide muqueux, ceci étant fonction de l'activité mucipare de la tumeur.

Les métastases sont rencontrées dans 50 % des autopsies. Dans un cas sur deux, elles siègent au ganglion du hile ou du médiastin [168, 215]). Par ordre de fréquence, les organes suivants sont atteints : foie, ganglions lymphatiques, seins, cerveau, surrénales, péricardes [92], deux fois sur dix aux os [215].

b) EXAMEN MICROSCOPIQUE

1° Un fait est à première vue caractéristique : c'est la *conservation de l'architecture originale du poumon*. La structure alvéolaire est intacte, même aux endroits où l'infiltration est solide. Ceci peut être attesté par la coloration des fibres élastiques ou des fibres réticulaires dans la paroi et colorés selon GOMORI [215]. On ne retrouve « pas de stroma tumoral à proprement parler » [32].

2° Les parois alvéolaires intactes sont *tapissées par une prolifération d'aspect épithéliomateux*, et faites de cellules hautes cylindriques ou cubiques, réalisant un revêtement, unisériel le plus souvent.

Par endroits, l'épithélium peut être multisériel, saillant dans la paroi, sous forme de digitations papillifères intra-alvéolaires. La prolifération peut même combler des alvéoles entières. Certaines cellules sont desquamées et libres dans la lumière alvéolaire, parfois mêlées à des polynucléaires et des macrophages.

3° Des *atypies nucléaires et cellulaires* sont constatées avec une *fréquence variable*. Il peut s'agir de cellules monstrueuses tumorales et à plusieurs noyaux [48, 220]. Les mitoses atypiques sont alors rares.

a) Dans certains cas, on retrouve des éléments de *caractères nettement malins*. Malade de BROUET et coll. : « Ce sont des cellules franchement atypiques, avec un noyau dense, assez volumineux, à chromatine irrégulière et avec quelques mitoses atypiques ». Certaines zones, malignes certainement, cytologiquement sont du type adénocarcinome. Même dans ce cas l'architecture alvéolaire semble intacte et il n'existe pas de stroma tumoral réel.

b) D'autres observations soulignent le *caractère bénin de l'aspect microscopique*, cellulaire et nucléaire, qui est par ailleurs typique.

Dans le cas publié par AMSLER, DE BRUX et POIRIER, il n'y avait aucun signe cellulaire de malignité, et ils parlent de la « double potentialité de la tumeur : de cytologie bénigne et d'envahissement et d'évolution maligne ». Dans le même sens, GARDIOL indique que l'aspect microscopique en général fait « *plutôt* » « penser à une tumeur bénigne ».

c) SWAN, se basant sur la présence ou non d'anomalies de type cancéreux, distingue une forme bénigne ou adénomateuse, et une forme maligne ou cancer alvéolaire. (Mais en fait cette distinction sur un plan purement histologique semble arbitraire, car les différences sont parfois minimes et les formes de passage sont bien connues [92, 60, 224, 56, 81].)

4° Les cellules épithéliales sont, au pôle supérieur vers la lumière alvéolaire, d'une *activité mucipare* plus ou moins considérable (sera confirmé par la coloration de Hotchkiss-Mac Manus). Dans certains cas ou dans certaines parties de la tumeur, elle peut être rudimentaire et ailleurs massive. Cette formation de mucus est d'autant plus poussée que la structure tumorale est différenciée [215].

5° On voit souvent, dans des zones apparemment non tumorales, des « *îlots* » d'*alvéoles adénomateuses* qui signent la diffusion extrême du cancer.

6° Une *altération localisée de la charpente alvéolaire est constatée dans certains cas*. SIMECEK l'observe 4 fois sur 11, remarquant qu'il y avait un rapport avec des processus cicatriciels qu'il pense antérieurs, et sont probablement post-tuberculeux.

A l'opposé, GARDIOL souligne que les cloisons alvéolaires, fines au début, vont parfois en un second temps s'épaissir et se fibroser, et qu'il peut en résulter la formation de tissu cicatriciel centro-nodulaire. Dans une observation, est décrite la présence de cloisons épaissies par prolifération fibro-élastique. SIMECEK et coll. constatent dans 3 cas des accumulations délimitées de tissu élastique dégénéré d'organisation irrégulière.

7° Il n'y a pas d'*envahissement pleural ni bronchique* [101] quelle que soit l'extension du processus.

8° La *relation entre l'épithélium des bronchioles respiratoires et la tumeur est très importante à étudier*. Les auteurs ne sont pas unanimes à ce sujet.

La plupart soulignent l'*indépendance* de l'épithélium bronchiolaire et des formations néoplasiques [37, 30, 103, 246, 131, 215]; d'autres les ont vus en continuité ou ont vu l'épithélium bronchiolaire rem-

placé par un épithélium d'aspect néoplasique. Dans une observation, on a noté qu'à la limite des nodules (au niveau d'une zone parenchymateuse « non envahie ») certaines bronchioles et certains conduits alvéolaires étaient tapissés de cellules, de forme allongée, et formant du mucus [6]; on a également signalé parfois une stratification de l'épithélium bronchiolaire [194, 166]. Mais *jamais par contre n'a été observé un foyer néoplasique bien circonscrit et évident dont l'épithélium bronchiolaire serait l'origine* [92].

Les lymphatiques péribronchiques et périvasculaires sont assez souvent envahis par le processus tumoral.

9° *Les métastases* reproduisent l'aspect alvéolaire, avec moins de régularités cependant [168]. On a signalé des métastases ganglionnaires du type trabéculaire [246].

* *

B. — DIAGNOSTIC

a) MACROSCOPIQUEMENT

L'aspect peut rappeler celui d'une pneumonie (surtout au stade d'hépatisation grise) ou de métastases pulmonaires d'un épithélioma, selon la forme anatomique en présence.

b) MICROSCOPIQUEMENT

L'examen détaillé viendra lever les doutes. Mais il est des cas d'interprétation difficile ; certains cancers bronchiques ayant une extension alvéolaire et certaines métastases d'adéno-carcinomes peuvent être morphologiquement très proches de l'épithélioma alvéolaire.

1. LES ÉPITHÉLIOMAS BRONCHIQUES A EXTENSION ALVÉOLAIRE (ou cancers bronchogéniques)

Il s'agit en particulier ici des adéno-carcinomes.

Par endroits, ces cancers peuvent prendre une disposition alvéolaire. HUGUENIN, dans sa thèse, l'a bien étudié. Il a fait ressortir que si à la *périphérie* de ces tumeurs peut s'observer une *structure pseudo-alvéolaire*, dont la paroi est uniquement collagène, sans fibres élastiques ni capillaires, par contre « dans les zones les plus externes l'envahissement se fait réellement à l'intérieur des alvéoles. Les alvéoles

ont leurs parois normales et leurs cavités sont comblées par des cellules cancéreuses ... tantôt elles reposent sur la paroi conjonctive comme si elles remplaçaient l'épithélium : elles forment souvent des végétations papillaires ».

Presque toujours il est facile d'établir le diagnostic car on retrouve la structure caractéristique du cancer bronchogénique dans une zone importante de la tumeur. Même dans les territoires d'envahissement alvéolaire pouvant prêter à confusion, *on remarquera que :*

1° Des cloisons sont détruites.

2° La prolifération tumorale est plus désordonnée que dans l'épithélioma alvéolaire, va jusqu'à former des tubes glandulaires juxtaposés sans tissu conjonctif intermédiaire.

3° L'élément néoplasique est proche du type bronchique.

4° Il existe des foyers nécrotiques fréquents.

Cependant, dans les cas très malins, l'épithélioma alvéolaire peut être envahissant et rendre l'interprétation encore plus ardue. Même dans ces cas, il n'existe pas de connexion avec les grosses bronches.

2. LES MÉTASTASES PULMONAIRES D'ADÉNO-CARCINOME

Peuvent morphologiquement être très voisines de l'épithélioma alvéolaire [168, 116, 213]. D'authentiques métastases viscérales peuvent être tout à fait semblables à l'aspect de l'épithélioma alvéolaire, ont souligné DELARUE et ROUJEAU (1957).

Cependant BROUET et coll. pensent que « l'aspect tumoral est tout à fait différent », et soulignent des *différences capitales* :

1° Il s'agit de tumeurs adénomateuses certes, mais possédant leur stroma propre, contrairement à l'épithélioma alvéolaire.

2° Les éléments glandulaires n'ont nullement la régularité et l'ordination retrouvées dans l'épithélioma alvéolaire.

3° La cloison alvéolaire est altérée par endroits.

4° La découverte de la tumeur primitive (clinique radiologique ou histologique) serait l'argument décisif.

Le diagnostic d'épithélioma alvéolaire ne peut être porté que sous réserve à l'examen des seules pièces opératoires ; le cancer primitif infra-clinique et infra-radiologique doit être éliminé aussi par l'examen anatomique.

Sur 125 cas de cancer secondaire du poumon, HERBUT relève 6 cas du type alvéolaire pur (2 du rectum, 2 du côlon, 1 du pancréas, 1 de la vésicule biliaire).

3. LE CARCINOME BRONCHIOLAIRE

Ne peut figurer au diagnostic différentiel *qu'avec certaines réserves*.

Pour certains, ce « néoplasme *d'aspect alvéolaire* présentant en plus une prolifération de l'épithélium des petites bronches » [92], doit être distrait du cadre de l'épithélioma alvéolaire [92, 236, 194]. C'est une variété tumorale semblant rare [92].

Par contre, d'autres auteurs pensent que l'origine du processus tumoral est l'épithélium bronchiolaire lui-même [6, 150, 140, 141, 220].

Selon les tendances, ce sera donc ou un chapitre du diagnostic différentiel, ou une forme typique.

CHAPITRE IV

TRAITEMENT

I. — TRAITEMENT CHIRURGICAL

La chirurgie d'exérèse est l'unique recours pour une action curatrice.

Son étude doit être complétée par celle de la thoracotomie exploratrice, geste initialement diagnostique, mais qui deviendra un temps capital de la thérapeutique, une fois prise la décision per-opératoire.

Ainsi nous serons amenés à envisager :

a) Dans quels cas on doit faire appel à la *thoracotomie exploratrice*, quelles en sont les contre-indications opératoires, les risques de l'opération, ce que l'on peut en attendre et les conclusions que l'on peut tirer des aspects per-opératoires des lésions. La conséquence de cette « minute de vérité » qu'est la thoracotomie exploratrice sera, après avoir confronté les examens pré-opératoires et les données de l'exploration, de faire le *choix thérapeutique* : s'abstenir ou procéder à l'exérèse.

b) Dans un second temps, nous envisagerons quelles peuvent être les contre-indications de l'exérèse. Les types d'interventions et les résultats immédiats et lointains de cette thérapeutique.

A. — LA THORACOTOMIE EXPLORATRICE

Si l'opération exploratrice ne doit pas être dangereusement reculée, elle ne devra cependant être entreprise *qu'après exhaustion des autres moyens* de diagnostic (radiographies, bronchoscopie, examen cytolo-

gique des aspirations et éventuellement d'une biopsie, recherche du bacille de Koch). Par ailleurs, si le diagnostic est connu, il faudra, avant l'ouverture du thorax, préciser les indications et contre-indications de l'exérèse.

Il faut savoir que la thoracotomie exploratrice peut apprendre beaucoup par les aspects qu'elle révèle, mais qu'elle n'est pas l'équivalent d'un diagnostic de certitude. Dans ce domaine, *attendre la certitude, c'est s'exposer à rencontrer l'inopérabilité.*

INDICATIONS OPERATOIRES

Certains examens permettront de préciser les indications.

1. CLINIQUE

Une fièvre élevée est le plus souvent un signe de surinfection. La dysphagie est d'un fâcheux pronostic : envahissement ganglionnaire médiastinal en général.

Les adénopathies métastatiques ou les métastases viscérales (foie, cerveau) sont rares. C'est surtout un cancer primitif éventuel qu'il faudra rechercher avec soin par un examen complet.

2. RADIOGRAPHIE

Les images nodulaires disséminées ou mixtes sont au-dessus de tout secours thérapeutique.

Pour une image localisée, on essaiera de préciser sa topographie. Sa proximité du hile est inquiétante. On recherchera des images d'hypertrophie ganglionnaire médiastinale. Un envahissement pariétal pourra se traduire par une côte lysée, faisant écarter l'exérèse.

3. BRONCHOSCOPIE

Ses éléments négatifs n'auront aucune valeur quant à l'indication. Par contre, des sécrétions abondantes hydro-muqueuses seront un élément d'évolution. Le cyto-diagnostic après aspiration incitera encore plus à l'ouverture du thorax, en confirmant le diagnostic.

4. MESURES SPIROMÉTRIQUES ET ÉLECTRO-CARDIOGRAMME

Sont des examens complémentaires systématiques. L'étude de la fonction respiratoire du *poumon non atteint* est essentielle.

5. L'ANGIOCARDIOGRAPHIE

Montrera l'exclusion de la circulation pulmonaire en zone tumorale et renseignera sur l'état de la veine cave supérieure (son rétrécissement ou son refoulement mettraient en cause une grosse adénopathie).

CONTRE-INDICATIONS OPERATOIRES

1. SONT DES CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES

— Les formes disséminées et mixtes, ainsi que toutes les formes bilatérales.

— Les métastases.

— Une extension ganglionnaire axillaire ou sus-claviculaire (rarement rencontrée).

— Une dysphagie (mettant en cause une compression ganglionnaire).

— Une paralysie récurrentielle gauche.

— Une pleurésie hémorragique.

— Un envahissement tumoral semblant atteindre la carène.

— Une adénopathie venant déformer la carène (rare).

2. L'INDICATION OPÉRATOIRE SERA DISCUTÉE DE TRÈS PRÈS dans les cas suivants [58]

— *Sujets âgés* : au delà de soixante ans, la mortalité est plus élevée.

— *Trouble coronarien* : seul un infarctus récent semble être une contre-indication.

— *Un déficit respiratoire* important, un emphysème pulmonaire chronique, une dilatation des bronches ne permettent d'envisager qu'une lobectomie.

— *Une expectoration abondante* et purulente par surinfection nécessitent la mise en œuvre d'antibiothérapie, d'aérosols, et éventuellement d'aspirations.

ASPECTS PER-OPERATOIRES — CHOIX THERAPEUTIQUE

La thoracotomie exploratrice devrait, pour être un examen idéal, répondre aux questions suivantes :

1° Est-ce bien un épithélioma alvéolaire ?

2° Est-il raisonnable de l'enlever et comment ?

Ici la certitude des réponses sera remplacée par l'appréciation et l'expérience du chirurgien, qui devra prendre rapidement une décision.

La biopsie extemporanée elle-même n'est pas exempte d'erreur (insuffisance et difficulté de l'examen, erreurs de prélèvement et même en pleine masse néoplasique on peut tomber quelquefois sur une zone réactionnelle).

L'exploration après ablation de la sixième côte sera complète, prudente, sans traumatisme parenchymateux. Les renseignements seront fournis par la vue et le toucher des organes de l'hémithorax [186].

1. LA PLÈVRE

Un liquide, surtout s'il est hémorragique, arrête le plus souvent par sa présence l'exploration. Par contre, une plèvre libre est d'un abord favorable.

Des adhérences retrouvées fréquemment n'ont pas une signification fâcheuse. La moindre tuméfaction ou infiltration suspecte commande l'abstention ou l'exérèse large, en zone saine de cette paroi.

Un « signe du bourrelet » (bourrelet dur et régulier solidarissant poumon et paroi à la limite d'une adhérence) contre-indique toute tentative de dissection endo-thoracique.

2. LE PARENCHYME

Peut être d'apparence saine (mais pas à la palpation).

Dans la plupart des cas, apparence inhabituelle : aspect de condensation, rarement d'emphysème ou aspect tumoral.

3. LE PÉDICULE ET GANGLIONS surtout.

On peut voir beaucoup d'aspects, depuis le pédicule pulmonaire souple et sain, jusqu'au pédicule infiltré, pathologique.

Les ganglions néoplasiques isolés ou groupés ne peuvent pour certains, quel que soit leur niveau, créer une contre-indication opératoire. Cependant les ganglions inter-trachéo-bronchiques envahis ne peuvent être découverts qu'en fin d'exérèse et sont d'un curage difficile et souvent illusoire.

Il faudra toujours ouvrir le péricarde pour juger mieux les possibilités de ligature et de dissection des éléments vasculaires du pédicule.

B. — L'EXÉRÈSE

OPERABILITE

Dans l'ensemble, l'*opérabilité* semble être de l'ordre de 20 %. (Sur 113 cas, BURTIN relève une opérabilité de 21 %. WATSON et SMITH calculant sur 33 malades, trouvent une opérabilité de 42 %.)

Les malades inopérables ne peuvent bénéficier que de médications symptomatiques. La radiothérapie peut entraîner chez eux des nécroses hémorragiques graves.

CONTRE-INDICATIONS DE L'EXERÈSE

1. ABSOLUES

Métastases pleurales avec ou sans envahissement pariétal, envahissement de la veine cave supérieure, des veines pulmonaires ou même de l'oreillette, propagation à la bifurcation trachéale, pédicule et médiastin infiltrés.

2. RELATIVES

Volumineuses adénopathies, envahissement du péricarde, stase dans la veine cave supérieure.

3. DANS TOUS LES CAS

Une incertitude va persister même dans les cas favorables, car l'autre côté n'est pas exploré, et trop souvent on voit survenir une récurrence sur un poumon d'apparence sain [161].

4. PAR CONTRE

Une fois la thoracotomie exploratrice décidée, il faut pousser loin les indications de l'exérèse [58].

En effet, la thoracotomie exploratrice simple a une mortalité au moins égale à celle de la pneumonectomie et les malades meurent vite, sans avoir eu l'illusion de la guérison.

TYPES D'INTERVENTIONS

Le choix thérapeutique, une fois l'indication de l'exérèse posée, entraîne celui du *type de l'intervention*.

1) La résection doit être *aussi conservatrice que possible*.

MEARS et coll. rapportent 13 cas traités chirurgicalement à la Mayo Clinic. Un seul avait une diffusion aux ganglions hilaires lors de l'opération, et présenta des signes cérébraux cinq mois et demi avant sa mort. Ils ont noté assez fréquemment la *persistance de la localisation tumorale* à un seul lobe pendant des mois, voire des années.

Dans 10 cas, ils ont eu recours à la *lobectomie*, opération de choix, et dans 3 cas à la pneumonectomie. Deux de leurs patients ont été réopérés pour récurrence du même côté. Il y eut donc 15 interventions sur leurs 13 malades.

La *lobectomie* simple donnerait de *très bons résultats*, à condition d'extirper une tumeur n'ayant pas envahi la scissure, de passer en tissu sain et de traiter les éléments pédiculaires à leur origine. Elle semble logique chez le sujet âgé ou emphysémateux, et indiquée en cas de doute diagnostique [58].

2) La *pneumonectomie dite élargie* ne sera faite qu'en certains cas, où l'*extension semble manifeste*. A droite, elle est parfaitement satisfaisante. A gauche, au contraire, mutilante, elle restera incomplète. Sa mortalité post-opératoire est du même ordre que celle de la pneumonectomie simple.

En réalité, *aucune statistique n'est venue montrer la supériorité de ses résultats par rapport à la lobectomie*.

De toutes façons, le pneumonectomisé n'est pas un invalide (si poumon contro-latéral normal). Une vie active lui est possible.

3) Certains chirurgiens thoraciques adoptent une *conduite schématique* [58] :

Prélèvement ganglionnaire si adénopathie hilare ou médiastinale.

a) Si métastase certaine : pneumonectomie élargie.

b) Sinon, le plus souvent lobectomie.

4) Dans de rares cas, on va extirper une *lésion non cancéreuse*. En règle, il s'agira d'une lésion chronique et chirurgicale, entraînant une guérison définitive (tuberculome, foyer de pneumonie chronique, kyste hydatique).

5) Même l'exérèse d'une *métastase pulmonaire unique* n'est pas catastrophique, la vie du malade pouvant en être notablement prolon-

gée (cas de DUBOST : métastase de chorio-épithéliome malin ; deux métastases pulmonaires : lobectomie moyenne et segmentaire. Trois ans plus tard, aucune récurrence).

RESULTATS DE L'EXERERE

a) Immédiats :

Sur les 13 malades de MEARS et coll., 2 étaient morts de suites post-opératoires (soit un peu moins de 20 %). DUBOST donne 20 % de décès opératoires dans tous ses cancers du poumon opérés.

L'étude cytologique de « l'expectoration doit être faite en post-opératoire ». La présence de cellules malignes fait penser que tout le poumon intéressé n'a pas été enlevé ou évoque une dissémination latente [161].

b) Lointains :

Cinq des malades de MEARS et coll. ont succombé de récurrence, et deux autres sont morts respectivement, l'un de mort de subite et l'autre de maladie de Hodgkin.

Au total, sur 13 malades opérés, 4 étaient encore en vie lors de leur publication, et 2 avaient des signes évidents de récurrence.

Des 2 survivants sans récurrence décelable, 1 avait une survie de quatre ans et l'autre une survie de un an.

Sur les 42 % d'opérés des 33 malades de WATSON et SMITH, ils signalent 2 *survies supérieures à cinq ans*.

L'évolution post-opératoire est toujours imprévisible.

II. — RADIOTHÉRAPIE

Soulignons que la *radiothérapie habituelle*, isolée ou associée à la chirurgie, « *n'influence pas le cours évolutif* » [220, 161].

Certains chirurgiens (comme DUBOST pour le cancer bronchique) pensent que le traitement radio-chirurgical doit être repris avec les nouveaux appareils plus puissamment pénétrants, qui donnent en champ tournant une « dose-tumeur » très élevée sans risques cutanés.

On a signalé des *nécroses hémorragiques* massives après radiothérapie. De même le risque du « poumon radiothérapique » reste un obstacle inhérent à cette méthode.

III. — TRAITEMENT MÉDICAL

Il n'existe pas de traitement médical.

Seuls les symptômes pourront être soulagés par :

- antibiotiques, oxygène, analeptiques, etc. ;
- la moutarde à l'azote est « sans bénéfice apparent » [161, 209, 220].

* *

EN CONCLUSION :

Bien que les résultats récents soient décevants, la seule méthode thérapeutique consiste en une *chirurgie de préférence conservatrice*. Or, cette chirurgie offre de *grandes garanties de sécurité, prolonge et dans des cas guérirait les malades*.

Aussi doit-on *redoubler de vigilance* pour le dépistage radiologique précoce et adopter une attitude qui permettrait de poser rapidement les indications voulues. Ce cancer est un « *mauvais cancer* », car le nombre de cas ignorés, d'exploration non faite, d'exérèse non tentée donnent une idée du nombre infime de cas traités, et encore plus soulagés ou guéris.

CHAPITRE V

OBSERVATION

Monsieur Jean-Louis B..., entrepreneur de profession, né en 1885, est vu la première fois le 5 décembre 1955 (donc à l'âge de soixante-dix ans) à l'occasion d'un examen systématique (hôpital Saint-Camille ; service du Docteur ROISIN).

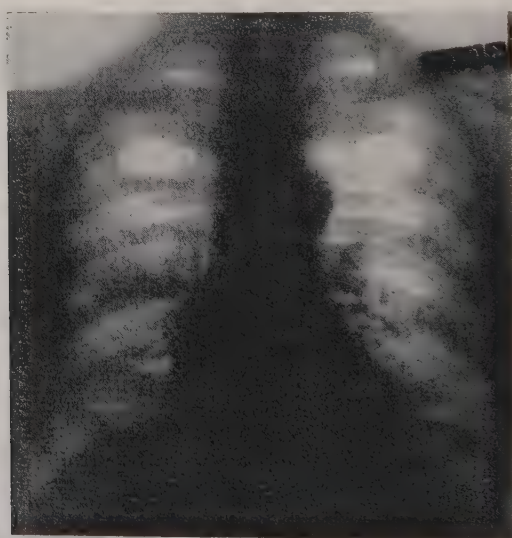


FIGURE 1

L'examen radiologique (fig. 1) révèle une image pulmonaire anormale, peu étendue, assez bien limitée et siégeant dans l'hémithorax droit. Cette image est faite d'une opacité peu dense, à type d'infiltrat assez homogène, d'aspect triangu-

laire, dirigée horizontalement sur le cliché de face, avec sommet centro-hilaire et base irrégulière se perdant dans le sein du parenchyme avant d'atteindre la paroi externe. On peut noter un certain « flou » para-hilaire droit sans caractère particulier. Le reste du cliché est normal, bases et sommets sont libres. Le cœur a un contour normal.

L'état du malade est satisfaisant. Il ne présente alors ni symptômes subjectifs, ni symptômes objectifs, à part quelques sibilants. On ne note ni amaigrissement, ni anorexie, ni expectoration, ni fièvre.

Dans ses *antécédents* récents, il n'y a rien à signaler ; donc aucune modification de son état général. Dans ses antécédents lointains, il faut noter qu'il a été gazé en 1918 et qu'il présente depuis nombre d'années des crises d'asthme, assez espacées, dont le caractère ne s'est pas modifié récemment. Pas d'antécédents tuberculeux, ni d'antécédents pulmonaires d'autre étiologie. *Rien de notable à signaler, en fait, cliniquement.*

Les *examens complémentaires* ne révèlent aucune anomalie particulière. Il n'est pas procédé à une bronchoscopie tout de suite.

En conclusion, chez ce malade ne se plaignant de rien et présentant cette image d'infiltration atypique, *le diagnostic reste incertain.* Malheureusement le malade va échapper à un examen de contrôle prévu alors.

Ce n'est que *neuf mois plus tard, le 12 septembre 1956*, que le malade est revu dans le service. Il présentait alors depuis déjà un mois et demi, une *toux* à prédominance nocturne, avec *expectoration* blanchâtre et collante, ainsi qu'une *asthénie* avec *amaigrissement*, ce qui l'a incité à consulter.

A la *radioscopie*, on est frappé par la présence dans les deux champs pulmonaires d'opacités floconneuses disséminées.

Le malade est hospitalisé et *on note à ce moment :*

- un état général altéré, avec température à 37°5 et anorexie ;
- une dyspnée importante qui gêne beaucoup le malade ;
- une toux fréquente ramène une expectoration peu abondante, muco-purulente et collante ;
- il n'y a pas de cyanose.

A l'*examen*, les poumons ne révèlent pas de matité, mais une diminution du murmure vésiculaire, avec des râles humides disséminés dans les deux champs. Des *NODULES* cutanés, siégeant aux mains, sont brunâtres et de volume discret (grain de mil).

Le foie est légèrement augmenté de volume, débordant d'environ deux à trois travers de doigts, avec des caractères cliniques d'un *foie de stase*.

La tension artérielle est à 13-8.

Le reste de l'examen est *négatif* : pas d'aspect clinique viscéral suspect de malignité.

Un *cliché radiographique* (fig. 2) des poumons vient confirmer l'image vue à la radioscopie.

Les deux champs pulmonaires sont envahis par des *opacités macro-nodulaires*, innombrables, plus ou moins denses, et prédominant à la partie moyenne du parenchyme. Les sommets sont relativement moins envahis. Par endroits, il y a coales-

cence des nodules avec formation de véritables masses pseudo-tumorales sans topographie segmentaire. On ne peut distinguer d'excavation ni d'adénopathies nettes. Le profil cardiaque est normal.

Dans l'ensemble, cette image évoque de prime abord celle d'une broncho-pneumonie tuberculeuse ; ce qui va mal ici avec l'absence de fièvre, et surtout une *absence de bacilles de Koch à l'examen de l'expectoration*. Cette négativité va se maintenir à tous les examens faits par la suite de nombreuses fois. La *réaction cutanée à la tuberculine* aussi s'avère *négative*.

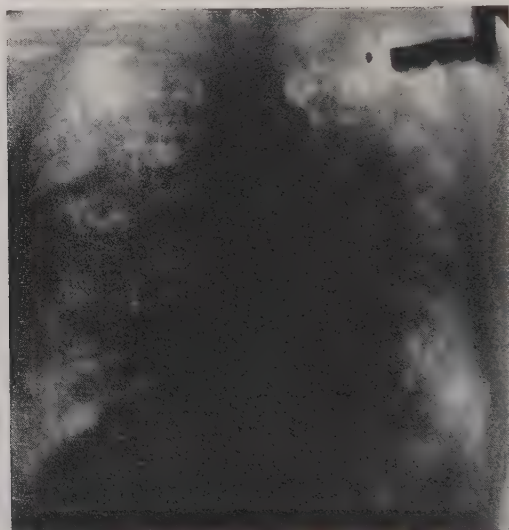


FIGURE 2

La vitesse de sédimentation est accélérée à 41-80-128. Il y a une légère leucocytose avec 9.400 globules blancs, dont 78 % de polynucléaires neutrophiles.

Par acquis de conscience, un traitement antibiotique est tout de même institué (streptomycine, P.A.S., isoniazide).

Des radiographies variées, à la recherche d'une néoplasie primitive, ne montrent aucune anomalie suspecte. *Aux mains (fig. 3)*, il y a des *images vacuolaires* à la base des deux premiers métacarpiens : lacunes à contours nets, mais ni condensation périphérique, ni modification de la structure de l'os, ni réaction périostée. l'interligne articulaire est respecté.

Un examen histologique des nodules cutanés, après exérèse biopsique, fait par le Professeur agrégé DUPERRAT, « n'a pas révélé de sarcoïde. Il a montré uniquement un infiltrat lymphocytaire et un œdème du corps papillaire ».

AU TOTAL, devant une telle image radiologique et une atteinte grave de l'état général :

Une broncho-pneumonie tuberculeuse semble devoir être écartée en raison de la bacilloscopie négative, l'absence de fièvre et les réactions cutanées négatives.

Une sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schaumann : malgré l'allergie tuberculinique négative et les images osseuses, les nodules cutanés n'étant pas des sarcoïdes, ce ne pourrait être qu'une forme pulmonaire pratiquement isolée et ne cadrant pas avec la gravité de l'état général qui évolue rapidement.

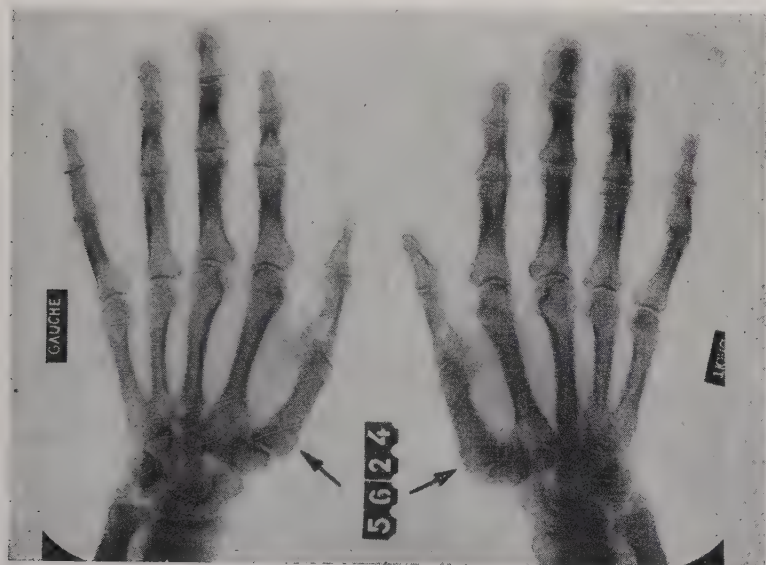


FIGURE 3

Pour une mycose, on ne retrouve pas de champignons.

Des métastases pulmonaires ne peuvent satisfaire au diagnostic clinique présent, car à l'examen clinique comme radiologique, rien ne permet de suspecter une tumeur primitive extra-pulmonaire. Reste la réserve classique théoriquement du cancer « minime » qui est une vérification anatomique.

Mais connaissant l'image de condensation pulmonaire, présente il y a neuf mois, silencieuse cliniquement et l'apparition récente de macro-nodules, avec une aggravation clinique rapide, LE DIAGNOSTIC D'ÉPITHÉLIOMA ALVÉOLAIRE EST ÉVOQUÉ, et de nouveaux examens demandés.

Un examen cytologique de l'expectoration (le 17 septembre 1956) ne révèle pas de cellules anormales.

L'évolution se fait vers une *aggravation progressive*, avec augmentation de la dyspnée et de l'état de dénutrition. Une légère cyanose apparaît, mais l'expectoration reste stationnaire.

Une *bronchoscopie* est pratiquée par le Docteur GUEZ (le 29 septembre).

Compte rendu :

« Trachée : la paroi gauche saille dans la lumière. La muqueuse est lisse. Épéron : normal.

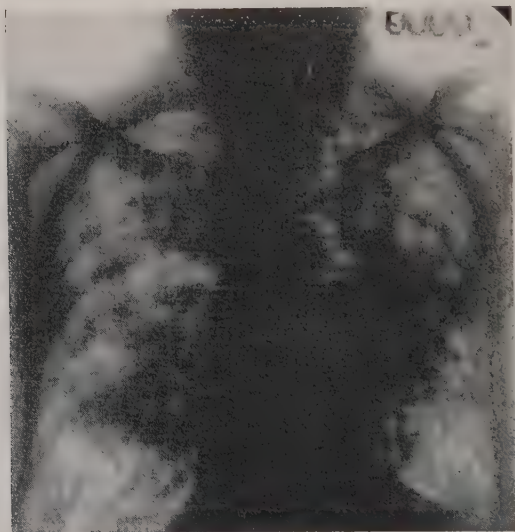


FIGURE 4

Bronche droite : tronc souche normal : des *sécrétions épaisses, collantes*, sortent de la lobaire supérieure droite. Le rameau est libre de tout bourgeon. Le rameau apical du lobe inférieur laisse sourdre les mêmes sécrétions, sa muqueuse est rouge et saigne facilement. Les rameaux de division de la lobaire inférieure sont libres. Pas de bourgeon visible.

Bronche gauche : tronc souche couvert de *sécrétions*.

On interrompt l'exploration (le pouls se ralentit). Aspiration pour examen histologique des *sécrétions*. »

Réponse du Professeur agrégé DUPERRAT : « Ces fragments sont constitués par un exsudat purulent. Je n'ai pas trouvé de cellule néoplasique. »

L'évolution continue inexorablement. L'amaigrissement et la cyanose progressent.

Le malade présente maintenant des crises de dyspnée asthmatiforme et l'oxygène lui devient nécessaire même entre ses crises. Il est en proie à une anxiété et une agitation nécessitant l'emploi de calmants. L'insuffisance respiratoire est manifestement de plus en plus grave.

Un nouvel examen de l'expectoration est fait le 1^{er} octobre 1956 : « Crachats muqueux avec nombreuses particules purulentes et sanglantes. Recherche du bacille de Koch : négative. Très nombreuses chaînettes de streptocoque. »

Dès le 10 octobre, l'état du malade s'aggrave très rapidement : aspect cachectique avec *signes d'asphyxie imminente*. L'expectoration n'a toujours pas augmenté de volume.

Une radiographie faite le 11 octobre (*fig. 4*) montre toujours l'envahissement macro-nodulaire des deux champs pulmonaires, avec envahissement des bases et sommets.

Fait important, l'examen cytologique de l'expectoration (le 13 octobre, soit deux jours avant sa mort) révèle la présence de *cellules anormales*, très nombreuses, dans le sein d'une expectoration muco-purulente : « Ce sont des *cellules géantes*, très altérées, et à noyaux en chaton. »

La cyanose s'accroît et le malade meurt en asphyxie le 15 octobre 1956.

VÉRIFICATION NÉCROPSIQUE :

Elle montre :

- L'absence d'une tumeur primitive décelable ailleurs dans l'organisme.
- L'intégrité des bronches (sus-lobulaires comme lobaires).
- L'absence de métastases décelable.
- La plèvre, comme mamelonnée, est en fait soulevée par des nodules pulmonaires, multiples et assez fermes.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

Il est fait par le Professeur agrégé DUPERRAT et vient confirmer le diagnostic.

En effet, « il s'agit d'un *aspect absolument typique d'épithélioma alvéolaire du poumon* ».

« Les cellules tumorales se développent à l'intérieur des alvéoles. Ces derniers sont parfaitement reconnaissables car les cloisons inter-alvéolaires sont conservées. Non seulement elles sont conservées, mais encore elles sont souvent épaissies. Les cellules ont un caractère malin très net. Le noyau est énorme, boursoufflé, hyperchromatique. Certains noyaux sont bilobés, d'autres sont grimaçants.

Tantôt les cellules flottent dans l'alvéole, tantôt elles en tapissent les contours, formant parfois des festons volumineux. Mais cette sorte de revêtement demeure capricieux, irrégulier, sans caractère organoïde. En particulier, il n'y a aucun revêtement de type bronchique, ni glandulaire, ni mucipare. Enfin, dernier caractère, les plages néoplasiques sont massives.

Dans un secteur donné, tous les alvéoles sans exception sont infiltrés et aucun ne reste indemne, la trame pulmonaire étant, comme nous l'avons dit plus haut, toujours reconnaissable. »

Nous avons été frappés par la similitude entre notre cas et nombre d'autres publications.

En effet, dans cette observation, sont retrouvés *beaucoup des caractères typiques de l'épithélioma alvéolaire du poumon.*

Nous soulignerons :

1° Début par *forme localisée, avec silence clinique, de découverte fortuite. Le diagnostic, très difficile, est resté incertain* (faute de radios antérieures, il est impossible d'estimer à quand remonte l'image).

2° *Dissémination macro-nodulaire secondaire, avec atteinte grave de l'état général et évolution rapide et inexorable. Mort par asphyxie.*

Durée de l'évolution dès l'apparition des signes cliniques : deux mois et demi.

3° *Absence de bacilles de Koch* dans l'expectoration ; légère surinfection.

4° A la bronchoscopie, présence d'*abondantes sécrétions venant des segments distaux*, mais la muqueuse était lisse et il n'y avait ni bourgeon, ni sténose, ni ulcération de visible.

5° Présence de *cellules géantes, très altérées, à noyaux en chaton dans l'expectoration* (retrouvées deux jours avant la mort du malade). (Il ne s'agissait pas, rappelons-le, dans notre cas d'une forme à bronchorrhée hydro-muqueuse incoercible.)

6° *Absence de tumeur primitive glanduliforme extra-pulmonaire* (non retrouvée après : clinique, radiologie, examen anatomique) et de métastases décelables.

7° *Structure histologique typique* (Professeur agrégé DUPERRAT).

L'absence de tumeur primitive extra-pulmonaire aux examens répétés, la structure anatomo-pathologique typique, ainsi que l'indépendance vis-à-vis des grosses bronches, nous ont incités à penser qu'il s'agissait bien d'un cas d'épithélioma alvéolaire du poumon qui, dans notre observation, semble avoir répondu aux critères exigés pour ce diagnostic.

CHAPITRE VI

PROBLEMES

CONCERNANT L'EPITHELIOMA ALVEOLAIRE

Avant d'aborder l'aspect scientifique de la carcinologie de l'épithélioma alvéolaire en particulier, il convient d'essayer de résumer succinctement comment se présente actuellement le problème de la maladie cancéreuse en général. C'est seulement avec modestie et prudence extrêmes qu'il est permis d'évoquer un tel sujet en si peu de lignes.

Un fait expérimental de grand intérêt mérite d'être mis en relief, également avant cet exposé.

LE PROBLEME DU CANCER EN GENERAL

1° Le problème lui-même revient à ceci : « Comment une cellule initialement normale acquiert-elle cette *fertilité autonome, agressive, indéfiniment transmissible* à toute sa descendance qui fait d'elle un parasite virulent et destructeur ? » [159].

2° Le cancer est *inhérent aux cellules* et le processus cancérigène doit être conçu comme comportant *deux temps* :

- a) Un agent irritant exogène provoque une *lésion hyperplasique*.
- b) Une ou plusieurs cellules de la lésion hyperplasique « *contractent la maladie cancéreuse* » qui leur confère l'autonomie prolifératrice et l'agressivité.

Dans tous les cas, « le cancer ne se manifeste pas d'emblée en peau saine ».

3° Nous avons une idée précise des *causes médiate*s de certains cancers ; la ou les *causes immédiates* de la cancérisation nous échappent encore, sauf dans des cas exceptionnels et, même dans ces cas, nous sommes loin de tout savoir et comprendre.

4° « L'éclosion d'un cancer dans une dysgénésie (inclusion embryonnaire) *ne met pas en cause une propriété propre à ce tissu*, mais implique, comme pour tout autre tissu, un facteur intercurrent déclenchant. »

« Selon toute probabilité, ce n'est pas le cancer qui est transmissible, mais une *certaine prédisposition* à contracter le cancer. »

5° L'expérimentation démontre que :

a) Des *greffes* de cancers sont opérables (la condition : même tissu chez même espèce zoologique). Il s'agit d'inoculation de cellules cancéreuses et non de parasites cancérigènes.

b) Il y a relation des carbures cancérigènes avec certaines substances normales de l'organisme (stérols, œstrogènes, acides biliaires, etc.). D'où la conception que par une *déviatio*n du métabolisme ces dernières substances pourraient produire des carbures cancérigènes. Mais qui plus est, même les produits normaux des glandes endocrines, annexées aux gonades, peuvent être cancérigènes (cas des œstrogènes).

c) Il existe des *virus* capables de reproduire certains cancers chez des animaux (sarcome de Rous, leucémie des poules, papillome de Shope, etc.). Tous les cancers dont l'étiologie virale a été jusqu'ici démontrée sont des cancers animaux. Ce ne serait, pour certains, que des virus-protéines (protéines autocatalytiques) produits par les cellules malades [36].

d) RUYCK, chez l'humain, a isolé de môles hydatiformes et de chorio-épithéliomes un virus et l'a cultivé sur l'œuf. Est-ce l'agent causal ou un virus de sortie ? (C'est le seul cas connu, éventuellement viral, de l'homme.)

6° Le « *virus cancérigène* » est, pour beaucoup de chercheurs, la « *voie pleine de promesse* » [173].

7° « Il y a autant de cancers que d'espèces animales, de tissus et d'agents cancérigènes. »

L'ADENO-CARCINOME PAPILLAIRE, D'ORIGINE ALVEOLAIRE, EXPERIMENTAL

GRADY et STEWART (1940) employant une race sélectionnée de souris (race A) et des carcinogènes puissants, 1-2-5-6-dibenzène anthracène et 20-méthylcholanthrène, injectés chaque jour sous la peau, provoquent avant trois mois l'apparition, chez ces animaux, de tumeurs pulmonaires naissant de l'alvéole.

Ils ont en effet constaté au niveau des poumons (sacrifiant des animaux chaque jour pour l'étude) :

a) *De petites tumeurs, au début alvéolaires.*

b) Ces tumeurs évoluent un bon moment à *distance des bronches et bronchioles*. Un tableau [186] peut résumer ces faits.

Les caractères de ce cancer expérimental :

- origine alvéolaire ;
- tumeurs multiples ;
- tumeurs périphériques distales ;
- tumeurs papillaires ;
- malignité faible ;
- métastases rares.

Tous ces caractères sont *superposables* à ceux de l'épithélioma alvéolaire de l'homme et cette analogie frappante doit être retenue.

Les expérimentateurs ont fait évoquer, en conséquence de leurs constats, la « *notion d'une cancérisation d'origine endogène* par des substances qui s'éliminent au niveau de l'alvéole » [186].

* *

Si la majorité des auteurs considèrent bien l'épithélioma alvéolaire comme un état particulier de la pathologie pulmonaire dont « l'originalité clinique et histologique est certaine » [32] et qui se définit par les critères fondamentaux énoncés clairement par SWAN ; cependant la *nature* même de l'affection, son *histogenèse*, son *origine unicentrique ou multicentrique*, ainsi que son *caractère vraiment primitif* sont autant de sujets de discussion sur lesquels l'unanimité est loin d'être faite.

I. — LA NATURE MÊME DE LA MALADIE

Sa *nature néoplasique* rallie la plupart des opinions et quoique l'aspect histologique ne soit pas typiquement cancéreux, ces tumeurs sont cliniquement cancéreuses (tuant soit par action locale, soit par métastases).

En faveur de la malignité, les arguments suivants peuvent être invoqués :

1° L'aspect nettement tumoral des foyers de constitution (aspect très différent du parenchyme normal) [160].

2° L'absence de limite histologique précise à l'extension de ces foyers tumoraux ; extension en particulier aux ganglions, aux lymphatiques, aux vaisseaux.

3° La fréquence relative d'anomalies cellulaires et nucléaires. En fait, une recherche minutieuse fait parfois découvrir « de petits foyers de cellules anaplasiques dans lesquels l'architecture pulmonaire n'est pas respectée » [161].

4° L'existence de récidence après exérèse chirurgicale dans la forme localisée.

5° L'évolution constamment fatale et à marche rapide dans la forme disséminée.

6° La propagation à distance sous forme de métastases.

Certains autres caractères cependant *ne sont pas évocateurs* de la malignité.

1° En général, l'architecture alvéolaire n'est pas bouleversée (sauf en de très rares endroits). Il y a simplement un revêtement des parois.

2° La rareté des atypies cellulaires et nucléaires, ainsi que la régularité des éléments cellulaires.

3° La similitude avec certains faits connus en pathologie humaine ou animale et d'autres provoqués expérimentalement.

Cette rareté des atypies cellulo-nucléaires a incité des auteurs à décrire une forme bénigne, ou adénomatoïde, et une forme maligne, ou épithélioma alvéolaire. Mais il ne semble pas nécessaire de conserver cette « division arbitraire » [92], car « les formes de passage sont bien connues entre ce type bénin et le type malin avec atypies cellulaires et métastases [56, 81], ou mieux avec métastases et conservation de l'allure histologique bénigne » [110]. La raison pour laquelle on ne voit de métastases que dans 50 % des cas est que la tumeur peut tuer avant d'essaimer [92]. Il semble bien qu'on ait, dans les deux formes, affaire à la même maladie dont le degré de malignité varie selon les zones de la tumeur et d'un malade à l'autre [224].

Depuis BONNE (1939), il est classique de signaler la *ressemblance histologique* existant entre l'épithélioma alvéolaire et une maladie épithélioïde grave du mouton, ou « jaagziekte ». Les symptômes de cette maladie sont ceux d'une pneumopathie grave, entraînant la mort en quelques mois. Elle a été étudiée par MITCHELL et COWDREY en Afrique du Sud, puis aux U.S.A., en Islande. La « Bouhites des Landes », en France, y a été rattachée par LESBOUYRIÈS et BONNAC. Pour tous les auteurs (sauf certains, de KOCK en particulier, qui pensent à une

néoplasie), il s'agit d'une maladie très probablement infectieuse du mouton, dont l'agent causal n'a pas été isolé. Jamais une transmission à l'homme n'a été signalée, et tous les essais d'inoculation à l'animal de produits humains ont échoué [225]. Il s'agit, en réalité, d'une *analogie fortuite*, et rien ne permet de penser à une étiologie infectieuse de l'épithélioma alvéolaire [92].

SUR LE PLAN EXPERIMENTAL

A part l'expérimentation capitale de GRADY et STEWART, déjà signalée, nous citerons deux faits.

Des images similaires (histologiquement) ont été décrites chez le cobaye après injection d'un bacille diphtéroïde [106], et chez la souris par l'uréthane [118].

Pour conclure, si nous voulons admettre que ce qui réunit les tumeurs malignes est un « ensemble de caractères évolutifs : *croissance, apparemment autonome et indéfinie, agressivité et aptitude à fournir des colonies métastatiques* » et, comme critère du cancer, une tumeur qui possède tous ces caractères [159], il nous semblera que *l'épithélioma alvéolaire se présente comme une tumeur maligne*.

II. — L'HISTOGENÈSE

L'histogenèse reste le problème le plus débattu.

La question que se sont posée nombre d'auteurs est de savoir si l'épithélioma alvéolaire est d'origine alvéolaire ou bronchiolaire. MALASSEZ déjà s'interrogeait : « Les cellules épithéliales sont-elles nées d'emblée dans les vésicules ? ou bien ... sont-elles nées dans les dernières ramifications bronchiques ? » Il concluait par ces mots : « On ne saurait dire. » Et il ajoutait : « Les bronches d'un certain volume ne sont pas épithéliomateuses. » Après de nombreux essais d'interprétations et malgré les acquisitions récentes dues au microscope électronique, nous devons encore aujourd'hui nous en tenir à des conclusions, guère éloignées de celles de MALASSEZ.

a) REVETEMENT ALVEOLAIRE

Un problème, en fait, précède de par son exigence propre celui de l'histogenèse : c'est celui du revêtement alvéolaire.

Le microscope électronique est venu résoudre ce problème. Dans leur traité récent (1958) sur « Les structures infra-microscopiques nor-

males et pathologiques des cellules et des tissus », A. POLICARD et C.A. BAUD, parlant du revêtement alvéolaire, disent : « Les cellules alvéolaires appartiennent à un même groupe de cellules qui, suivant leur degré d'évolution, offrent trois types principaux, reliées par une série d'intermédiaires. » Toutes ces cellules reposent sur une même membrane basale.

1. LES PETITES CELLULES ALVÉOLAIRES

« Le plus grand nombre des cellules alvéolaires, sur un poumon normal, sont de *type lymphocytiforme*. Elles constituent les "petites cellules nucléées" des anciens auteurs. » Et ils ajoutent : « *Le fait notable* démontré par la microscopie électronique est l'existence d'un grand *prolongement lamellaire très mince émané de ces cellules...* La démonstration de la *couche cytoplasmique en voile, étendue entre les cellules*, justifie une conception restée jusqu'ici hypothétique. *Elle clôt une longue discussion* sur la présence et la nature exacte du revêtement alvéolaire entre les cellules. » Ensuite ils décrivent :

2. LES GRANDES CELLULES ALVÉOLAIRES

« En nombre plus restreint à l'état normal ... de 8 à 12 μ , fixées à la basale alvéolaire par une base large. » Et :

3. LES CELLULES LIBRES

« Un petit nombre de grandes cellules sont en voie de détachement ou libres dans la cavité alvéolaire. Elles y sont suspendues dans un milieu clair qui n'est évidemment pas aérien mais représente un liquide occupant l'alvéole. Le nombre de cellules libres s'accroît considérablement dans les conditions pathologiques. »

En conclusion, ils considèrent que *la connaissance du revêtement alvéolaire* « a liquidé le problème, fort discuté en histologie, des "plaques anucléées", et qu'en réalité sur cette paroi (alvéolaire) *s'étend un mince film cytoplasmique émané des petites cellules alvéolaires et assimilable à un grand voile du type de celui d'histiocytes étalés largement sur la paroi* ».

Etudiant plus loin la « réaction de la paroi alvéolaire aux agressions pathologiques », ils remarquent que « *la plupart des agressions pathologiques du parenchyme alvéolaire*, qu'elles soient d'ordre mécanique, chimique ou biologique, entraînent des *réactions du type inflam-*

matoire aseptique... Les cellules alvéolaires se multiplient. Au lieu d'être éparses sur les parois alvéolaires, elles augmentent de nombre. Les cellules alvéolaires finissent par constituer une *couche de revêtement continu sur les parois alvéolaires (dispositifs pseudo-épithéliaux)*. En même temps, elles évoluent en prenant l'aspect des grandes cellules et en *se détachant de la paroi*, devenant ainsi des cellules alvéolaires libres. Celles-ci, dans certains cas, *peuvent arriver à combler l'alvéole* ».

b) INTERPRÉTATIONS PROPOSÉES

Les interprétations proposées pour l'histogenèse de cette tumeur seront maintenant passées en revue. Nous essaierons de dégager l'intérêt réel de cette étude et si plus de clarté semble devoir résulter de la poursuite de ces hypothèses.

1. L'ORIGINE BRONCHIOLAIRE a été soutenue par certains auteurs [220, 224, 59, 150, 140, 141, 6, etc.]

Les arguments mis en avant sont :

a) La similitude morphologique du tissu cancéreux et de l'épithélium bronchique.

b) Dans certains cas, les coupes sériées « montrent une continuité de cellules tumorales qui bordent les alvéoles et l'épithélium respiratoire des bronchioles et des conduits alvéolaires » [6].

c) Les quelques cas où existent conjointement des modifications de l'épithélium bronchiolaire : « Tapissés de cellules cylindriques hautes et mucipares » (observation de AMSLER, DE BRUX et POIRIER) et « l'apparition d'un revêtement mucipare sur des bronchioles et des conduits alvéolaires éloignés des nodules tumoraux ».

Mais tous ces cas sont rares ; en général, le passage est brusque du tissu pathologique à l'épithélium bronchique normal et l'épithélium bronchiolaire est normal [215, 32, 92, 24]. Il faut remarquer qu'il *n'y a pas d'envahissement pleural ni bronchique*, même dans les formes très étendues [101]. Aussi DEPIERRE fait ressortir que « *ce dernier trait évolutif ne manque pas d'être surprenant si l'on admet la thèse de l'origine bronchiolaire* ». Pour BOURGEOIS, « *la topographie strictement intra-alvéolaire des anomalies cellulaires est peu en faveur de cette hypothèse (bronchiolaire)* ». Il est en effet étonnant « de voir un processus dit d'origine bronchique n'intéresser dans la règle que les alvéoles » [24].

2. L'ORIGINE ALVÉOLAIRE ou pulmonaire proprement dite est soutenue par beaucoup d'auteurs [125, 227, 16, 32, 92, etc.]

L'argument essentiel est l'absence de modifications bronchiques ou bronchiolaires a des examens minutieux, même dans les zones où les bronches sont en territoire cancéreux [117 et 246].

Certains se basent sur la *ressemblance histologique entre cette tumeur et les réactions épithéliales alvéolaires consécutives à certaines agressions pathologiques [253, 104].*

Des auteurs considèrent comme la « meilleure hypothèse » [160] celle qui évoque une « *métaplasie néoplasique extensive des cellules alvéolaires* » [51]. De même, BROUET et coll., parlant du tapissage continu du revêtement alvéolaire (dispositifs pseudo-épithéliaux de POLICARD et BAUD) dans certains états pathologiques, déclarent : « Or ces cellules du type histiocytaire ont une *plasticité* qui peut certainement rendre compte d'une transformation fonctionnelle mucipare. *Une dégénérescence est concevable au niveau d'une zone métaplasique de ce type.* » Ils considèrent cette conception comme la « plus valable ». A l'appui de cette hypothèse, il y a la constatation suivante : ils (BROUET et coll.) ont pu observer sur des séries de coupes « la transformation en éléments mucipares de cellules de type histiocytaire, revêtant la surface interne de cavernes tuberculeuses cicatricielles. Or l'hypothèse d'une poussée épithéliale bronchique à partir des voies de drainage avait pu être formellement éliminée, grâce à des coupes sérieées sur toute l'étendue de la cavité ou parce que la cavité était totalement exclue du système bronchique. Il s'agit donc là d'un fait histologique indéniable ».

3. EN SOMME, LES ARGUMENTS EXISTENT POUR LES DEUX HYPOTHÈSES ; toute conclusion est donc plutôt une option en faveur de certains arguments, ou de certains faits

Pour SIMECEK et coll., la différenciation entre ces deux conceptions est « difficile à faire et n'est, en somme, que d'un intérêt académique ». Ils pensent que : « La transition entre l'épithélium des alvéoles, les ductules alvéolaires, les bronchioles respiratoires et les bronchioles, est sans doute continue, et on ne pourrait imaginer que difficilement une délimitation précise séparant le point de départ des carcinomes alvéolaires de celui des carcinomes bronchiques. » Rappelant que des carcinomes bronchiques évidents peuvent avoir une structure histologique similaire à celle de l'épithélium alvéolaire, ils concluent : « *On peut alors supposer la présence de transitions continues entre les adéno-carcinomes alvéolaires, bronchiolaires et bronchiques.* »

Pour eux donc, il existe des cancers d'origine alvéolaire, d'autres d'origine bronchiolaire, et des formes de transition.

4. A bien voir s'il est LOGIQUE D'ADMETTRE LA POSSIBILITÉ DE L'ORIGINE ALVÉOLAIRE, cela n'explique pas, en soi, les modifications de l'épithélium bronchiolaire apparentes dans certains cas.

On ne peut éluder, dans ces cas, l'hypothèse d'un *processus bronchiolaire d'origine ou concomitant*. Les modifications bronchiolaires sont presque toujours d'une type non spécifique (« cellules cylindriques hautes et mucipares » [6]). On pourrait se demander alors si elles ne correspondent pas à une *réponse bronchiolaire*, en face de l'épithélioma alvéolaire agissant en tant qu'agression dans certaines formes très actives.

5. EN RÉSUMÉ, nous retiendrons

1° Qu'il existe des formes typiques d'épithélioma alvéolaire avec une muqueuse bronchiolaire intacte [24, 32, 92, 215, etc.].

2° Qu'il y a, par contre, des cas d'épithélioma alvéolaire avec prolifération bronchiolaire concomitante [6, etc.].

3° Que les *cellules alvéolaires* ont la *potentialité* de se constituer en une couche de revêtement continu « pseudo-épithélial » [187]; et « la transformation en éléments mucipares » de cellules pulmonaires de type histiocytaire a été observée par BROUET et coll.

4° *En définitive*, nos connaissances et la limite de leur précision nous permettent de dire :

Que les tumeurs dont il est question ici *ne proviennent pas* « de l'épithélium des bronches sus-lobaires, ni à plus forte raison lobaires ». Avec précision, MASSON leur attribue ainsi le caractère d'une *entité histo-génétique*. Il conclut en disant : « Les cellules tumorales diffèrent profondément des cellules bronchiolaires et surtout des revêtements alvéolaires normaux. C'est *seulement par leur situation*, et par le fait qu'elles remplacent électivement les unes et les autres, que l'on peut admettre leur origine bronchiolaire ou alvéolaire. On peut se demander si le choix de l'une ou de l'autre de ces origines mérite d'être discuté, car aucune conclusion ferme ne saurait sortir d'un tel débat. »

III. — LE CANCER EST-IL VRAIMENT UN CANCER PRIMITIF

D'authentiques métastases viscérales peuvent réaliser des aspects absolument semblables à ceux de l'épithélioma alvéolaire, ont fait remarquer DELARUE et ROUJEAU (1957), et certains auteurs trouvent

discutable la valeur attribuée à l'absence, à l'autopsie, d'une autre tumeur, car il y a les petits cancers minimes méconnus [23].

On a aussi invoqué, pour mettre en doute le caractère primitif de cette tumeur, la grande fréquence des adéno-carcinomes métastatiques chez la femme.

Cependant, la plupart des auteurs admettent le fait de ne pas retrouver d'anomalies cancéreuses aux coupes histologiques sérieées des différents organes comme un élément de valeur *permettant d'éliminer la possibilité d'un cancer viscéral*.

GARDIOL, lui, pense que l'on peut « poser un diagnostic exact » par un « examen attentif » tenant compte :

- a) de la cytologie ;
- b) de l'intégrité des cloisons ;
- c) de l'absence de tubes néoplasiques placés « dos à dos ».

Pour BROUET et coll., *l'aspect histologique est tout à fait différent* dans des métastases d'adéno-carcinomes : « Tumeurs adénomateuses, certes, mais avec leur stroma propre, et des éléments glandulaires qui n'ont nullement l'ordination des épithéliomas alvéolaires », ils déclarent « qu'il apparaît donc logique de considérer l'épithélioma alvéolaire comme une tumeur *pulmonaire primitive maligne de bout en bout* ».

MASSON également déclare « qu'il est exceptionnel que de telles métastases conservent dans toute leur masse la monotonie structurale des épithéliomas alvéolaires. Le plus souvent, cette structure typique et trompeuse est localisée et se déforme ailleurs en devenant *plus ou moins atypique*. Au surplus, les revêtements néoplasiques bronchiques ou intestinaux sont formés d'éléments à cytoplasme dense, fortement colorable, et présentant de nombreuses mitoses ; les entéroïdes sécrètent un abondant mucus. Quant aux épis prostatiques, ils sont clairs comme ceux des épithéliums alvéolaires, mais ni leurs cellules, ni la cavité alvéolaire ne se colorent par le muci-carmin ».

Donc, des caractères distinctifs, souvent extrêmement difficiles à interpréter, existent quand même.

IV. — ORIGINE UNICENTRIQUE OU MULTICENTRIQUE

Le caractère « multicentrique de l'affection » est « indispensable au diagnostic » pour DUFOUT, SANTY, GALY, TOURAINE et RIFFAT. En effet, certains auteurs incluent dans la définition de l'épithélioma

alvéolaire son caractère de développement multicentrique (en particulier les anatomo-pathologistes américains).

A l'opposé, quelques auteurs doutent du départ multicentrique possible des tumeurs alvéolaires [116].

Il faut se rappeler que, microscopiquement, même les formes localisées sont faites de véritables formations nodulaires, plus ou moins coalescentes, et qu'il existe souvent dans ces mêmes formes localisées au sein d'un parenchyme apparemment, loin des zones tumorales et, sain (radiologiquement et macroscopiquement), des *nodules « infra-radiologiques »*, ce que BROUET et coll. appellent les « îlots d'alvéoles adénomateux », qui signent la grande diffusion de la tumeur.

En conséquence, il semble impossible de pouvoir affirmer devant une forme apparemment localisée, si des nodules infra-radiologiques, ces « îlots adénomateux », ne sont pas déjà en place dans une grande partie du poumon. Cette vue pourrait expliquer les récidives de type multicentrique, signalé après exérèse chirurgicale de formes localisées.

Si en raison de ces faits il est difficile d'exclure la possibilité d'une origine multicentrique même dans les formes en apparence localisées, il l'est encore plus difficile dans les formes disséminées, « même si l'on observe parfois que, chez quelques malades, les foyers sont délimités au commencement dans un secteur restreint » [215].

L'origine multicentrique semble « dans les cas d'allure bénigne sans lymphagite carcinomateuse ni métastases », la seule explication pour « la présence de multiples petits nodules isolés dont les plus petits ne sont certainement pas en rapport avec une bronchiole. Une propagation par voie intra-canaliculaire (pores de Kohn ou bronches) ... ne nous paraît pas être une explication suffisante. Il faut donc admettre que l'espèce cellulaire qui est à l'origine de ces cancers peut être de façon diffuse en état de cancérisation » [92].

Récemment, SIMECEK et coll. ont signalé un fait important. Ils déclarent que dans deux formes localisées, « la dissection elle-même n'a pas découvert d'autres foyers dans le parenchyme pulmonaire, ce qui a été le cas également pour les malades avec un foyer délimité et isolé. *Par conséquent, l'origine unicentrique chez ces malades peut être considérée comme prouvée* » (voir aussi [15, 161, 220, 224]).

Dans sa thèse, BURTIN considère « qu'il existe des rapports étroits entre forme localisée et forme multicentrique, la première pouvant être le mode de début de la deuxième ». A l'appui de cette proposition, il avance le fait que certaines formes localisées restent sans modifications des mois, même des années, avant la phase radiologique d'essaimage. Cependant rien ne peut affirmer que déjà à la phase loca-

lisée radiologiquement il n'y avait pas des nodules infra-radiologiques disséminés, qui ont également évolué avec une grande lenteur avant de se manifester.

EN RÉSUMÉ, nous devons admettre :

1° *Qu'il est des formes localisées, avec le reste du parenchyme intact, et dont l'origine unicentrique peut être considérée comme prouvée.*

2° *Que devant une forme localisée, on ne peut a priori éliminer l'arrière-pensée de « nodules infra-radiologiques disséminés », déjà en place.*

3° *Que l'origine multicentrique ne peut être rejetée radiologiquement, et que sa possibilité ne peut être encore éludée, même si elle semble douteuse.*

4° *Que l'origine unicentrique avec implantation secondaire de lambeaux de revêtement néoplasique, après un trajet bronchique et refoulement dans un lobule sain, peut être admise « sans effort » [159].*

CONCLUSIONS

L'épithélioma alvéolaire du poumon est une variété, rare mais non exceptionnelle, de cancer pulmonaire primitif dont *l'origine est distincte des cellules de l'épithélium des bronches sus-lobulaires et lobaires.*

Il représente de 3 à 4 % de l'ensemble des cancers broncho-pulmonaires.

Les cas connus d'épithélioma alvéolaire sont passés de 24 en 1942 à plus de 260 en 1958, l'augmentation de cette fréquence étant parallèle à celle des cancers bronchiques. Aussi le fait que, ces dernières années, le groupe des néoplasies broncho-pulmonaires ait été promu de la septième à la première place dans l'ordre de fréquence des cancers, souligne pleinement l'intérêt de notre étude.

Cette tumeur se définit par certains critères :

- 1° Sa qualité de néoplasie primitive.
- 2° Son absence de connexion avec les bronches sus-lobulaires, ou plus haut situés dans l'arbre bronchique.
- 3° Sa structure anatomique périphérique constante avec cloisons alvéolaires intactes, tapissées d'une prolifération intra-alvéolaire épithéliomateuse à cytoplasme clair et noyau basal (Sont contingents : la relative fréquence des atypies cellulo-nucléaires et son activité souvent mucipare.)

Par ses caractères cliniques et histologiques, l'affection s'individualise nettement en *un état particulier de la pathologie pulmonaire.*

C'est à propos d'une observation recueillie dans le service de notre Maître, le Docteur ROISIN, et où se retrouvent nombre des traits caractéristiques de cette affection, que nous avons voulu tenter d'exposer les notions certaines, avec leur grande importance clinique, et les problèmes d'un intérêt si vif, qui s'attachent à l'épithélioma alvéolaire.

Les caractères anatomiques sont relativement favorables (avec un envahissement tardif), mais ils sont compensés par une *latence clinique* s'étalant, bien souvent, sur des années avant le premier signe de manifestation. C'est dire la *rareté du diagnostic précoce*, et en conséquence de l'*exérèse curatrice*, unique *moyen thérapeutique*.

L'*opérabilité* de ce cancer, pris dans son ensemble, est faible ; et les risques opératoires, non négligeables, doivent être évalués soigneusement. L'évolution post-opératoire est, dans tous les cas, imprévisible et souvent décevante.

* *

Admise par la plupart, l'entité tumorale de l'épithélioma alvéolaire est, cependant, discutée par certains pathologistes, qui trouvent quasi impossible d'apporter la preuve de l'absence d'une tumeur primitive causale ailleurs dans l'économie. Néanmoins, s'il est légitime de rejeter nombre de cas où manque un des « critères » fondamentaux, il semble *bien difficile de nier l'existence de cas authentiquement primitifs*.

C'est en fait l'histogénèse qui a suscité, par l'opposition des deux hypothèses de la provenance alvéolaire ou bronchiolaire, de multiples essais d'interprétation. Le débat qui s'est institué autour de ce choix ne mérite peut-être pas d'être poursuivi, car aucune conclusion précise ne semble pouvoir en sortir.

Objectivement, constater que cette néoplasie a une provenance se distinguant des bronches sus-lobulaires et lobaires, c'est lui reconnaître une formation tissulaire morbide propre et, en adoptant cette attitude soutenue par les faits, mettre un terme à l'affrontement de propositions qui ne résultent, semble-t-il, que du démembrement artificiel d'une *entité histogénétique*.

* *

SUR LE PLAN PRATIQUE

Il faut orienter l'avenir vers une véritable *prophylaxie de l'épithélioma alvéolaire* :

- 1° Ne jamais considérer comme négligeable une opacité parenchymateuse ou les « petits signes d'alarme », comme toux tenace et crachats hémoptoïques, surtout après la quarantaine.
- 2° La temporisation, fatale ici devant l'incertitude d'une étiologie douteuse, doit faire place à une attitude d'investigation.

- 3° Tout dépistage radiologique doit entraîner le déclenchement sans délai, mais raisonnablement appliquées, de méthodes rigoureuses de diagnostic : radiographies, cytodiagnostics, bronchoscopie, et, en dernier lieu, thoracotomie exploratrice. Elles seules permettront la précocité de ce diagnostic et le recours chirurgical.
-

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BARIETY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1. ABRAHAMSON (L.), O'CONNOR (M.H.), ABRAHAMSON (M.L.). — Bilateral alveolar carcinoma associated with injection of thorotrast. (*Irish Journal of Medical Science*, mai 1950, pp. 229-235.)
2. ADLER (D.). — *The Leech*, 1956, 26, 9.
3. ADLER (D.). — *S. Afric. Med. J.*, 1955, 29, 1232.
4. ALEXANDER (C.M.) et CHU (F.). — *Arch. Pathol.*, 1947, 43, 92.
5. AMEUILLE (P.), PRUVOST (P.), DELARUE (J.), DEPIERRE (R.), SCHWEISGUTH (O.). — L'épithéliomatose respiratoire diffuse. (*Bull. Mém. S.M.H.P.*, 1946, 62, 176-178.)
6. AMSLER (R.), BRUX (J. DE) et POIRIER (R.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1956, 32, 1.
7. ARANY (L.S.). — Carcinome bronchiolaire (cellule alvéolaire) asymptomatique pendant plus de douze ans. (*Rev. Tub.*, octobre 1958, 78, n° 4, 632-636, 3 fig., bibliogr., résumé français.)
8. ARKIN et WAGNER. — Primary carcinoma of the lung. (*J.A.M.A.*, 1936, 106, 587-591.)
9. ASCHOFF (L.). — *Frankf. Z. Path.*, 1935, 48, 449-455.
10. AYNAUD, PEYRON et FALCHETTI. — *C.R. Acad. Sci. Paris*, 1932, 195, 342.
11. BARD (L.). — *Ann. Anat. Path.*, 1929, 6, 1151-1164.
12. BAROLDI (G.), PECCHIAI (L.). — Les dysplasies de l'épithélium alvéolaire du poumon. (*Arch. Tisiol.*, septembre 1957, 12, n° 9, 791-805, 5 fig., bibliogr., résumé français.)
13. BARNARD (W.G.) et DAY (T.D.). — *J. Path. Bact.*, 1937, 45, 67-73.
14. BEAVER (D.L.) et SHAPIRO (J.L.). — *Am. J. Med.*, 1956, 21, 879.
15. BECHINIE (E.). — *Cas. Lek. Ceskych.*, 1957, 96, 547.
16. BELL (E.T.). — *Amer. J. Path.*, 1943, 19, 901-911.
17. BERTALANFFY (F.D.) et LEBLOND (C.P.). — *Lancet*, 1955, 269, 1365.
18. BERTRAND-FONTAINE (T.H.), BRUX (J. DE), BERNIER (J.J.). — Un cas d'adénomatose pulmonaire. (*Bull. Mém. S.M.H.P.*, 1952, 68, 956-960.)

19. BERKSON (J.). — *La Presse Médicale*, 1959, 67, n° 6, p. 242 ; — *Journal of the American Statistical Association*, mars 1958, t. 53, n° 281, pp. 28-38.
20. BONNE (C.). — *Z. Krebsforsch.*, 1927, 25, 1-22.
21. BONNE (C.). — *Amer. J. Cancer*, 1939, 35, 491-501.
22. BOURGEOIS (P.), DELARUE (J.), GARAIX (J.P.), BRIEN (M.). — Bronchorrhée hydro-muqueuse incoercible à évolution maligne. (*J. Fr. Med. Chir. Thor.*, 1950, 6, 584-586.)
23. BOURGEOIS (P.). — Le cancer alvéolaire. (In : *Maladies de l'appareil respiratoire*, Paris, Flammarion édit.)
24. BURTIN (P.U.). — Cancer alvéolaire du poumon (adénomatose pulmonaire). (*Thèse*, Paris, 1953.)
25. BUBIS (S.) et ERWIN (J.H.). — Adenomatosis. (*Am. J. Med.*, 1949, 7, 336-344.)
26. BRANDT (M.). — *Virchows Arch.*, 1926, 262, 211-274.
27. BREGMAN (J.). — Adénomatose pulmonaire. Cancer bronchiolaire du poumon. (*Prensa Med. Argent.*, 9 août 1957, 44, n° 32, 2492-2499, 14 fig., bibliogr.)
28. BREA (M.M.J.), BELLIZI (M.), ALVAREZ (G.H.) et SANTAS (A.A.). — Cancer bronchiolaire. Adénomatose pulmonaire. (*Pr. Med. Arg.*, 13 septembre 1957, 44, n° 37, 2825-2830, bibliogr.)
29. BRIEN (Mlle M.). — A propos de deux cas de bronchorrhée muqueuse incoercible. (*Thèse*, Paris, 1951.)
30. BRIESE. — *Frankf. Z. Pathol.*, 1920, 23, 48-55.
31. BROBECK (O.). — *Acta Radiol.*, 1952, 37, 208.
32. BROUET (C.), CHRÉTIEN (J.), MARCHE (J.) et CORRE. — *Presse Méd.*, 1956, 68, 1548.
33. CAPPEL (D.F.). — *J. Path. Bact.*, 1923, 26, 430-431.
34. CARDIS (F.) et GEISSBERGER (M.). — *J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1956, 10, 380.
35. CARDIS (F.), GEISSBERGER (M.) et HERTIG (P.). — *Rev. Méd. Suisse Rom.*, 1957, 77, 65.
36. CARREL. — Cit. MASSON.
37. CARTER (M.A.) et FOO CHU. — *Arch. Path.*, 1947, 43, 92-101.
38. CAULET (T.). — L'adénomatose alvéolaire. (*Gaz. Méd. France*, 25 octobre 1957, 64, n° 20, 1743-1744.)
39. CASILLI (A.R.) et WHITE (H.J.). — Rare forms of primary malignant lung tumors. (*Am. J. Clin. Path.*, 1940, 10, 623-641.)
40. COLLIER (F.C.) et HOBBS (G.H.). — *Dis. Chest.*, 1956, 30, 523.
41. COOPER (E.R.A.). — *J. Path. Bact.*, 1938, 47, 105-114.
42. CLIFFORD (Captain F.), STOREY, KENNETH (Commander P.), KNUDSON (Medical Corps, United States Navy), and BENJAMIN (J.), LAWRENCE (M.D.)

- St-Albans, N.Y.). — Bronchiolar (alveolar cell) carcinoma of the lung. (*The Journal of Thoracic Surgery*, octobre 1953, vol. 28, n° 4, pp. 331-406.)
43. CORRE (P.). — Un cas d'épithélioma alvéolaire mucipare du poumon avec expectoration incoercible. (*Thèse*, Paris, 1955.)
44. COWDRY (E.V.) et MARSH (H.). — *J. Exp. Med.*, 1927, 45, 571.
45. COWDRY (E.V.) :
- a) Studies on the etiology of jaagziekte. I, The primary lesions. (*J. Exp. Med.*, 1925, 42, 323-334.)
 - b) Studies on the etiology of jaagziekte. II, Origin of the epithelial proliferations and the subsequent changes. (*J. Exp. Med.*, 1925, 42, 335-346.)
46. COY (Mac H.I.). — *Ann. Int. Med.*, 1951, 34, 968.
47. DACIE (J.Y.) et HOYLE (C.). — Malignant adenomatosis (alveolar cell tumor) of lung. (*Brit. J. Tuberc.*, 1942, 36, 158-165.)
48. DAWIS (M.W.) et SIMONT (T.R.). — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1950, 52, 594-609.
49. DAROLLES, cit. BOURGEOIS. — *Thèse*, Paris, 1877.
50. DECKER (H.R.). — *J. Thor. Surg.*, 1955, 30, 230.
51. DELARUE (J.), DEPIERRE (R.), HOUDARD (Mme). — La métaplasie bronchique mucipare et ciliée du revêtement alvéolaire pulmonaire ; à propos d'un poumon polykystique et adénomateux. (*J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1949, 3, 352-375.)
52. DELARUE (N.C.) et GRAHAM (E.A.). — *J. Thor. Surg.*, 1949, 18, 237.
53. DENNIS (M.), RABY (M.F.), HILDENBRANDT (E.). — Pulmonary adenomatosis. (*Ann. Int. Med.*, 1952, 36, 667-678.)
54. DEPIERRE (R.). — Cancers broncho-pulmonaires. (*Encyclop. Méd.-Chir. : Poumon - Plèvre*, mise à jour, septembre 1958.)
55. DOBIAS (J.), KRUML (J.) et VIKLICKY (J.). — *Cas. Lek. Ceskych.*, 1955, 94, 1000.
56. DRYMALSKI (G.W.), THOMSON (J.R.) et SWEANY (H.C.). — *Am. J. Path.*, 1948, 24, 1083.
57. DRYMALSKI (G.W.), THOMSON (J.R.) et SWEANY (H.C.). — *Am. J. Path.*, 1948, 24, 1083-1090.
58. DUBOST (C.). — Cancer du poumon. (*La France Médicale*, décembre 1955, n° 12, pp. 39 à 44.)
59. DUFOURT, SANTY, GALY, TOURAINE et RIFFAT (Lyon). — Adénomatose ou cancer alvéolaire. (*J. Fr. de Méd. et Chir. Thor.*, 1953, n° 4, pp. 384-388.)
60. DUFOURT (A.), SANTY (P.), GALY (P.), TOURAINE (R.G.) et RIFFAT (G.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1954, 30, 1208.
61. DUNGAL (N.), GISLASON (G.), TAYLOR (E.L.). — Epizootic adenomatosis in the lungs of sheep. Comparisons with Jaagziekte verminous pneumonia and progressive pneumonia. (*J. Comp. Path. et Thérap.*, 1938, 51, 46-69.)

62. DUNGAL (N.). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1937, 31, 497-505.
63. DUNGAL (N.). — *Amer. J. Path.*, 1946, 22, 737-759.
64. DUPREZ (A.) et MATTHEIEM (H.W.). — *Acta Chir. Belg.*, suppl. 1955, 2, 57.
65. DUTHIE (E.S.). — *J. Path. Bact.*, 1930, 33, 547-551.
66. ECK (H.). — *Zbl. Allg. Path. Path. Anat.*, 1955, 93, 396 ; 1955, 93, 489 ; 1955, 94, 152.
67. ECK (H.). — *Ztschr. Krebsforsch.*, 1955, 60, 432 ; 1956, 61, 96.
68. EFFERT (S.). — Ueber das primäre diffuse alveolare pithilkarinom der Lunge. (*Zentralbl. Allg. Path.*, 1949, 85, 162-167.)
69. EFFLER. — In discussion de Good. (*Am. J. Roentgenology*, 1950, 64, 1-19.)
70. EISMAYER (G.). — Ueber ein primäres Galzertcarcinom der lunge. (*Ztschr. f. Krebsforsch.*, 1923-1924, 21, 203-219.)
71. EL GAZAYERLI (M.). — *J. Path. Bact.*, 1936, 43, 357-365.
72. EWING (J.). — *Neoplastic diseases*. 4^e édition. (Philadelphie, Saunders edit., 1940, pp. 878-882.)
73. FANCONI (A.). — *Schw. Med. Wschr.*, 1956, 86, 408.
74. FASANO (E.) et MICELI (E.). — Adénomatosé pulmonaire maligne. (*Bull. Sc. Méd.*, 1953, 125, n° 1, pp. 56-58.)
75. FARBER (S.M.), WOOD (D.A.), SANGALLI (F.), PHARR (S.L.) et REKMONO. — *Surg. Gyn. Obst.*, 1954, 99, 483.
76. FERGUSON (Ch.L.) et PARKER (R.C. Jr.). — *Ann. Int. Med.*, 1957, 46, 600.
77. FINLAY (D.) et PARKER (R.W.). — Primary cylindrical carcinoma of the lung. (*Lancet*, 1877, 1, p. 838.)
78. FIRKET (J.). — *Strasb. Méd.*, 1956, 1, 6.
79. FISCHER (J.H.) et HOLLEY (W.J.). — *Arch. Pathol.*, 1953, 55, 162.
80. FISHMAN (A.P.), EPSTEIN (B.S.) et GRAYZEL (D.M.). — Primary alveolar cell carcinoma with pulmonary artery sclerosis and right heart failure. (*Am. Heart J.*, 1945, 30, 309-313.)
81. FREEDMAN (B.). — *Am. Rev. Tuberc.*, 1949, 60, 258.
82. FRIED (B.M.). — *Arch. Path.*, 1927, 3, 751-767.
83. FRIED (B.M.). — *Arch. Path.*, 1934, 17, 76-103.
84. FRIED (M.D.). — Primary carcinoma of the lung. (*Arch. Int. Med.*, 1925, 35, 1-41.)
85. FRISSEL (L.F.) et KNOX (L.C.). — Primary carcinoma of the lung. (*Am. J. Cancer*, 1937, 30, 219-288.)
86. FRKOVICH (G.), ROBERTSON (R.) et GOURLAY (R.). — *Can. Med. Ass. J.*, 1956, 75, 207.

87. FRUHLING (L.) et HERRENBERGER (D.). — Données anatomo-pathologiques sur le cancer pulmonaire. (*Strasbourg Médical*, 1952, 3, 345-372.)
88. FURTH (J.). — *Amer. J. Path.*, 1946, 22, 1101-1107.
89. GAGNE (F.). — *Bull. Ass. Franç. Cancer*, 1950, 37, 260-272.
90. GALY (P.), BAUD (C.), DUPREZ (A.). — Prolifération épithéliale bronchique intra-alvéolaire (adénomatose et cancer). (*Bull. Hist. Appliquée*, 1947, 9, 175-179.)
91. GARDIOL (D.). — *Poumon*, 1953, 9, 519.
92. GARDIOL (D.). — Le carcinome pulmonaire de type alvéolaire. (*Le Poumon*, novembre 1953, n° 9, pp. 519-546.)
93. GARLAND (L.H.) et SISSON (M.A.). — *Radiology*, 1956, 67, 48.
94. GEEVER (E.F.), NEUBUERGER (K.T.) et DAVIS (C.L.). — *Amer. J. Path.*, 1943, 19, 913-937.
95. GEEVER (E.F.), CARTER (H.R.), NEUBUERGER (K.T.), SCHMIDT (E.A.). — Roentgenologic and pathologic aspects of pulmonary tumors probably alveolar in origin, with report of six cases. (*Radiology*, 1945, 44, 319-327.)
96. GELINAS-MACKAY (C.). — Epithélioma alvéolaire du poumon. (*Union Médicale du Canada*, Montréal, 1953, n° 7, pp. 800-804.)
97. GENNARO (I. DE) et MINETTO (E.). — Sindrome broncorroica indromucosa incoercibile ad evoluzione maligna. (*Minerva Medica*, 1952, 43 ; Partie scientifique, 834-837.)
98. GEPTS (W.). — *A.M.A. Arch. Pathol.*, 1951, 52, 473.
99. GESCHICKTER et DENISON. — Primary carcinoma of the lung. (*Am. J. Cancer*, 1934, 22, 854-877.)
100. GOEDEL (A.). — *Frankf. Z. Path.*, 1923, 29, 392-395.
101. GOOD (C.A.), DONALD (Mac J.R.), CLAGETT (O.R.) et GRIFFITH (E.R.). — *Am. J. Roentgen*, 1950, 64, 1-19.
102. GORDON (A.K.). — Note on a case of primary diffuse alveolar carcinoma of the lung. (*Lancet*, 1920, 2, 501.)
103. GRABER (K.). — *Zbl. Path.*, 1941, 77, 93.
104. GRADY (H.G.) et STEWART (H.L.). — *Amer. J. Path.*, 1940, 16, 417-432.
105. GRIFFITH (E.R.), cit. GOOD et coll.
106. GRUMBACH (A.). — *Bull. Ass. Franç. Cancer*, 1926, 15, 213-237.
107. HAM (A.W.) et BALDWIN (K.W.). — *Anat. Rec.*, 1941, 81, 363.
108. HAMBACH (R.). — *Zbl. Allg. Pathol. Path. Anat.*, 1956, 94, 455.
109. HANBURY (W.J.) et HILL (I.M.). — *Thorax*, 1956, 11, 135.
110. HATFIELD (W.H.) et HILL (J.E.). — *Amer. J. Roentgenol.*, 1949, 52, 525-530.
111. HAYEK (H. von). — Die menschliche Lunge. (Berlin, Springer edit., 1953.)

112. HAYEK (H. von). — Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft auf der 49. Versammlung in Heidelberg vom 16 bis, 19 April 1951.
113. HEDINGER (F.). — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1923, 53, 165-167.
114. HEIMANN (H.L.) et SAMUEL (E.). — Adénomatosé pulmonaire. (*S. Afr. Méd. J.*, 1953, 27, n° 42, pp. 934-935.)
115. HERBLIT (P.A.). — *Amer. J. Path.*, 1944, 20, 911.
116. HERBLIT (P.A.). — *A.M.A. Arch. Pathol.*, 1946, 41, 175.
117. HELLY (K.). — Ein settener primärer Lungen Tumor. (*Ztschr. f. Heilkunde*, 1907, 28, 105-110.)
118. HENSCHAW (P.S.) et MEYER (H.L.). — Further studies on urethane induced tumors. (*J. Nat. Cancer*, 1947, 5, 415-417.)
119. HESSE (F.E.) et LOOSLI (C.G.). — *Anat. Rec.*, 1949, 105, 229-323.
120. HILDEBRAND (E.). — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1948, 57, 281-286.
121. HUEPER (W.). — Primary gelatinous cylindrical all carcinoma of the lung. (*Am. J. Path.*, 1926, 2, 81-90.)
122. HUGUENIN (R.). — Le cancer primitif du poumon. (*Thèse*, Paris, Masson édit., 1928.)
123. HUGUENIN (R.), FOULON (P.) et DELARUE (J.). — *Ann. Anat. Path.*, 1929, 6, 775-805.
124. HUTCHINSON (H.E.) and FRASER (K.). — Pulmonary adenomatosis. (*J.A.M.A. Abstract of British Journal of Surgery*, Bristol, 26 décembre 1953, vol. 153, n° 17, p. 1583.)
125. IKEDA (K.). — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1945, 15, 50.
126. JACOBÆUS (U.), OLHAGEN (B.), RUDHE (U.) et VESTIN (B.). — Adénomatosé des alvéoles pulmonaires. (*Acta Med. Scand.*, Stockholm, 1953, n° 4, 145, 278-286.)
127. JUNA. — *Thèse*, Strasbourg, 1953.
128. JUNGOSKA (A.). — *Pathol. Pol.*, 1956, 7, 49.
129. KAINBERGER (F.). — *Fortschr. Röntgenstr.*, 1956, 85, 576.
130. KAUFMANN (E.). — Lehrbuch der Speziellen pathologischen Anatomie. 9^e et 10^e édit. (Berlin et Leipzig, de Gruyter, 1931.)
131. KENAMER (R.). — *J. Amer. Med. Ass.*, 1951, 145, 815-818.
132. KENT (J.V.). — Primary alveolar cell carcinoma. (*Brit. J. Radiol.*, 1951, 24, 216-220.)
133. KING (J.C.) et CARROLL (D.S.). — *Radiology*, 1950, 55, 669-679.
134. KLEIN (Fr.). — *Bratisl. Lek. Listy*, 1953, 33, 321.
135. KNIERIEM. — Ueber ein primäres lungen Karzinom. (*Verh. Deutsch. Path. Gesellschaft*, 1909, 13, 407-410.)

136. KOCK (DE), cit. DUNGAL, 1937.
137. KOELLIKER, cit. BARGMANN.
138. KREYBERG (L.). — *Brit. J. Cancer*, 1954, 8, 199.
139. LACHEY (R.W.). — *Radiology*, 1952, 58, 215.
140. LAIPPLY (T.C.) et FISCHER (C.F.). — *Arch. Path.*, 1949, 48, 107-118.
141. LAIPPLY (T.C.), SHERRICK (J.C.) et CAPE (W.E.). — *Arch. Pathol.*, 1955, 59, 35.
142. LASTRA DE VILLAFANE (U.), CAEIRO (A.), GONZALEZ WARCALDE (J.). — Carcinoma infiltrante difuso de pulmon (carcinoma alveolar). (*Prensa Med. Argent.*, 1935, 22, 1477-1483.)
143. LANG (F.J.). — *J. Infect. Dis.*, 1925, 37, 430.
144. LANG (F.J.). — *Virchows Arch.*, 1930, 275, 104-113.
145. LATARJET (L.). — A propos des cancers périphériques du poumon. (*Sem. Hôp. Paris*, 6-10 septembre 1957, 33, n° 51-52, 3053-3055.)
146. LESBOUYRIÈS et BONNAC. — La Bouhite du mouton. (*Rec. Méd. Vét.*, 1940, p. 116.)
147. LEVINSKY (L.) et STOLZ (J.). — *Albert. Sbirka*, Praha, 1955, 9, 65.
148. LIAVAG (K.). — Alveolar cell tumor. (*Nordisk Medecin*, 1949, 42, 1276-1277.)
149. LIEBOW (A.A.). — Tumors of the lower respiratory tract. (In *Atlas of tumor pathology Armed forces institutes of pathology*, Washington, 1952.)
150. LIEBOW (A.A.). — *Am. J. Roentg.*, 1955, 74, 383.
151. LOOSLI (C.G.), ADAMS (W.E.) et THORNTON (T.M. Jr). — *Anat. Rec.*, 1949, 105, 697-721.
152. LOW (F.N.). — *Anat. Rec.*, 1952, 113, 437-449.
153. LUDERS (C.J.) et THEMEL (K.G.). — *Virchows Arch. Path. Anat.*, 1954, 325, 499.
154. MAC CALLUM (R.I.). — Alveolar cell tumor of the lung. Report of a case. (*Brit. J. Tuberc.*, 1948, 42, 90-97.)
155. MAC COY (H.I.). — « Alveolar cell » carcinoma. (*Ann. Int. Med.*, 1951, 34, 968-982.)
156. MAC FADYEAN, cit. COWDRY et MARSH.
157. MALASSEZ (L.). — Examen histologique d'un cas de cancer encéphaloïde du poumon (épithélioma). (*Archives Phy. Norm. et Path.*, 1876, 3, 353-372.)
158. MASSON (P.). — Tumeurs. Diagnostic histologique. (Paris, A. Maloine, 1923.)
159. MASSON (P.). — Tumeurs humaines. Histologie, diagnostic et traitement. (Paris, Maloine édit., 1956, pp. 415-417.)
160. MARLAND (P.) et SORS (C.). — Le cancer alvéolaire du poumon. (*Entretiens de Bichat*, Exp. Méd. Fr. édit., 1956.)

161. MEARS, KIRLIN et WOOLNER. — Destinée des patients présentant une tumeur à cellules alvéolaires du poumon. (*J. Thor. Surg.*, 1954, n° 4, p. 420.)
162. MITCHELL, cit. COWDRY et MARSH.
163. MIYAJI (T.), KITAMUERA (H.), SENOO (T.), ODA (T.) et MURATA (T.). — *Gann.*, 46, 523.
164. MOLNAR (J.). — *Schw. Z. All. Path. Bakt.*, 1955, 18, 328.
165. MOORE (S.W.) et COLE (D.R.). — *Ann. Surg.*, 1955, 141, 457.
166. MOYER (J.H.). — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1950, 61, 131-137.
167. MUSSER (J.H.). — Primary cancer of the lung. (*Univ. Pennsylv. Med. Bull.*, 1903-1904, 16, 289-296.)
168. NEUBUERGER (K.T.) et GEEVER (E.F.). — *Arch. Path.*, 1943, 33, 551-569.
169. NICOD (J.L.) et NICOD (F.). — *Bronches*, 1951, 1, 114-121.
170. NORRIS (R.F.). — *Arch. Path.*, 1947, 43, 553-558.
171. NORMAN ZHEUTLIN (M.D.), ELLIOTT (C.), LASSER (M.D.) and RIGLER (Leo G.) (M.D.F.C.C.P., Minneapolis, Minnesota). — Bronchographie abnormalities in alveolar cell carcinoma of the lung. (*Diseases of the Chest*, mai 1954, vol. XXV, n° 5, pp. 542-549.)
172. NUNGESTER (W.J.) et JOURNADAIS (L.F.). — Mucin as aid in experimental production of lobar pneumonia. (*J. Inf. Dis.*, 1936, 59, 258-265.)
173. OBERLING, cit. MASSON.
174. OBERNDORFER (S.). — *Virchows Arch.*, 1929, 275, 728-737.
175. OSSERMAN (K.E.) et NEUHOF (H.). — *J. Thor. Surg.*, 1946, 15, 272.
176. OSSERMAN (K.E.) et NEUHOF (H.). — *J. Thor. Surg.*, 1950, 19, 875.
177. PATTON (M.M.), MAC DONALD (J.R.) et MOERSCH (H.J.). — *J. Thor. Surg.*, 1951, 22, 83.
178. PARKER (E.F.). — Hemoptysis. Its significance and method of study. (*Diseases of the Chest*, 1952, 21, 677-690.)
179. PAUL LESTER (W.) et JUHL (J.H.). — Pulmonary adenomatosis, further roentgen observations. (*Radiology*, 1950, 55, 681-691.)
180. PAUL (L.W.) et RITCHIE (G.). — *Radiology*, 1946, 47, 334-343.
181. PAVLICA (F.). — *Lek. Listy*, 1954, 9, 87.
182. PAVLICA (F.). — *Onkologia*, Bratislava, 1955, 2, 208.
183. PEPERE (A.). — *Z. Path.*, 1904, 15, 948-950.
184. PETERSON (E.W.) et HOUGHTON (J.D.). — Adenomatosis. (*New England J. Med.*, 1951, 244, 429-433.)
185. POLICARD (A.). — *Presse Méd.*, 1929, 37, 1293-1295.
186. POLICARD (A.), DELARUE (J.), GALY (P.), PAOLI (J.), MÉTRAS (H.), CHARPIN (J.), LAVAL (P.), GASTAUT (H.), DOR (J.) et MATTÉI (C.H.). — Tumeurs broncho-pulmonaires. (Paris, Masson édit., 1955.)

187. POLICARD (A.) et BAUD (C.A.). — Les structures infra-microscopiques normales et pathologiques des cellules et des tissus. (Paris, Masson édit., 1958, chap. VII.)
188. POTTS (W.L.) et DAVIDSON (H.B.). — *J. Thor. Surg.*, 1951, 21, 402.
189. RAVAZZONI (C.) et CAVALLERO (G.). — *Arch. Maragliano*, 1955, 10, 1143.
190. REY (R.). — La pneumonie cancéreuse. (Genève, 1954.)
191. REY (J.C.) et RUBINSTEIN (P.). — Bronchorreic type of gelatinous cancer. (*Prensa Med. Argent.*, 1947, 34, 896-900.)
192. RICHARDSON (G.O.). — *J. Path. Bact.*, 1940, 51, 297-298.
193. RIFFAT (G.). — Proliférations épithéliales intra-alvéolaires de type bronchique, adénomatose et soi-disant cancer alvéolaire. (Thèse, Lyon, Gauthier édit., 1952.)
194. RIMBAUD (P.). — *Bull. Ass. Franç. Cancer*, 1931, 20, 532-552.
195. ROOKE (G.B.). — *Brit. J. Tuber.*, 1955, 49, 70.
196. ROSE (S.B.). — *Arch. Path.*, 1928, 6, 36-47.
197. ROSEMOND (G.P.), BOUCOT (K.R.) et AEGERTER (E.). — *J. Thor. Surg.*, 1951, 22, 99.
198. RUSK (G.Y.) et RANDOLPH (V.). — The anatomic findings in cases simulating pulmonary tuberculosis. (*J.A.M.A.*, 1924, 82, 442-447.)
199. RUYCK, cit. MASSON.
200. SALZER (G.), WENZL (M.), JENNY (R.H.) et STANGL (A.). — Das Bronchuscarcinom. (Vienne, Springer, 1952.)
201. SAMSONOV (V.A.). — *Pervicnyj rak legkogo*, Petrozavodsk, 1955.
202. SANDA (E.). — *Cas. Lek. Ceskych*, 1941, 80, 237.
203. SAYAGO. — Sobre un case de tumor primitivo del pulmon (carcinoma alveolar). (*Prensa Med. Argent.*, 1932, 19, 545-550.)
204. SCHABAD (L.M.). — *Z. Krebsforsch.*, 1933, 38, 154-177.
205. SCHLUNGBAUM (W.). — *Fortschr. Röntgenstr.*, 1957, 86, 679.
206. SCHMINCKE. — Demonstration für Geschwulstpathologie. (*Zentralbl. Allg. Path.*, 1922, 33, 18.)
207. SCHUSTER (N.H.). — Etiology and pathology of primary lung tumors. (*J. Path. and Bact.*, 1929, 32, 799-811.)
208. SCHWEISGUTH (Mlle O.). — Epithéliomatose respiratoire diffuse. (Thèse, Paris, 1946.)
209. SHIPMAN (S.J.), STEPHENS (H.B.) et BINKLEY (F.M.). — *Am. Rev. Tub.*, 1949, 60, 788.
210. SEEMANN (G.). — *Beitr. Path. Anat.*, 1928, 81, 508-523.
211. SEWELL (W.T.). — *J. Path. Bact.*, 1918, 22, 40-55.

212. SIEGENTHALER (W.). — *Schw. Med. Wschr.*, 1955, 85, 29.
213. SILVERMAN (C.) et ANGRIST (A.). — *Arch. Int. Med.*, 1948, 81, 369.
214. SIMECEK (C.). — *Rozhledy v Tub.*, 1956, 16, 355.
215. SIMECEK (C.), KREJCI (J.) et SIMECKOVA. — Adéno-carcinome pulmonaire primitif (adéno-carcinome pulmonaire de type alvéolaire). (*Le Poumon et le Cœur*, 1958, n° 4, pp. 351-368.)
216. SIMON (M.A.). — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1947, 17, 783.
217. SIMONDS (J.P.) et CURTIS (J.S.). — *Arch. Path.*, 1935, 19, 287-302.
218. SIMS (J.L.). — Multiple bilateral pulmonary adenomatosis in man. (*Arch. Int. Med.*, 1943, 71, 403-409.)
219. SINGER (E.) et BASS (H.E.). — *Ann. Int. Méd.*, 1951, 34, 498.
220. SMITH (R.R.), KNUDTSON (J.P.) et WATSON (W.L.). — *Cancer*, 1949, 2, 972-990.
221. SPENCER (H.) et RAEBURN (C.). — *J. Path. Bact.*, 1956, 71, 145.
222. STEPHENS (H.B.) et SHIPMAN (S.H.). — *J. Thor. Surg.*, 1950, 19, 589.
223. STEPHENS (H.B.) et SHIPMAN (J.). — Alveolar adenomatosis, cancerous pulmonary adenomatosis, alveolar cell carcinoma of the lung, Jaagziekte. (*Am. Rev. Tuberc.*, 1949, 60, 788-793.)
224. STOREY (C.F.), KNUDTSON (K.P.) et LAWRENCE (B.J.). — *J. Thor. Surg.*, 1953, 26, 331.
225. SWAN (L.L.). — *Arch. Pathol.*, 1949, 47, 517.
226. SWEANY (H.C.). — Sa called alveolar cell cancer of lung. (*Arch. Path.*, 1935, 19, 203-207.)
227. TAFT (E.B.) et NICKERSON (D.A.). — *Amer. J. Path.*, 1944, 20, 395-411.
228. TAUCHI (H.). — *Nagoya Med. J.*, 1955, 3, 25.
229. TAYLOR (E.L.). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1937, 31, 505.
230. THEILER, cit. COWDRY et MARSH.
231. TURIAP (J.), MARLAND (P.), SORS (C.). — *J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1957, 11, 115.
232. TURUNEN (M.), PATIALA (H.) et HJELT (L.). — *Acta Tub. Scand.*, 1957, 33, 138.
233. VALENTINE et WYNN-WILLIAMS. — Pulmonary adenomatosis. (*Brit. J. Tub.*, 1952, 36.)
234. VANEK (J.). — *Cas. Lek. Ceskych.*, 1948, 87, 127.
235. VIDAL (J.), LOUBATIÈRES (R.) et TAILLADE (J.). — Forme infiltrative diffuse du carcinome alvéolaire du poumon. (*Montpellier Méd.*, juillet-août 1957, 52, n° 1, 99-102.)
236. VIDAL (J.) et GUIBERT (H.L.). — *Bull. Ass. Franç. Cancer*, 1949, 36, 211-223.

237. VOLUTER (G.). — *Radiol. Clin.*, 1955, 24, 129.
238. VOLUTER (G.) et RYWLIN (A.). — *J. Radiol. Electrol.*, 1951, 32, 826-829.
239. WADDELL (W.R.). — *Arch. Path.*, 1949, 47, 227-247.
240. WALTER (J.B.) et PRYCE (D.M.). — *Thorax*, 1955, 10, 107. (Origine primitive.)
241. WALTER (J.), LEWINSKY et KERN (Richard A.). — Pertes liquidiennes électrolytiques et protéiques secondaires à la bronchorrhée de l'adénomatose pulmonaire. (*J. American Journal of the Medical Sciences*, Philadelphie, mai 1952, n° 5, pp. 512-521.)
242. WARFVINGE (L.E.). — *Acta Med. Scand.*, 1955, 153, 49.
243. WATTS (C.F.) et MAC DONALD (J.R.). — *Arch. Path.*, 1948, 45, 742-751.
244. WATSON (L.W.) et SMITH (R.R.). — *J.A.M.A.*, 1951, 147, 7.
245. WEIR (A.B.). — *Arch. Int. Méd.*, 1950, 85, 806.
246. WEISSMANN (S.). — *Frankf. Z. Path.*, 1935, 47, 534-551.
247. WENSLAW (A.). — *C.R. Soc. Biol. Paris*, 1930, 104, 611-615.
248. WESTHUES (H.). — *Beitr. Path. Anat.*, 1922, 70, 223-233.
249. WHITE (J.N.), MADDING (L.F.), HERSHBERGER (L.R.). — Alveolar cell tumor of the lung. (*Diseases of the Chest*, 1952, 21, 655-662.)
250. WILLIS (R.A.). — *Pathology of tumours*. (Londres, Butterworth Co, 1948.)
251. WOHLWILL (F.). — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1938, 43, 1186-1189.
252. WOOD (E.H. Jr). — Unusual case of carcinoma of two lungs associated with lipid pneumonia. (*Radiology*, 1943, 40, 193-195.)
253. WOOD (D.A.) et PIERSON (P.H.). — Pulmonary alveolar adenomatosis in man is the same disease as jaagziekte in sheep? (*Am. Rev. Tuberc.*, 1945, 51, 205-224.)
254. WOODRUFF (J.H. Jr), OTTOMAN (R.E.) et ISAAC (F.). — Le cancer à cellules bronchiolaires. (*Radiology*, mars 1958, 70, n° 3, 335-348, 7 fig., bibliogr.)
255. WOLF (J.). — *Cs. Morfologie*, 1955, 3, 256.
256. WOOLNER (L.B.) et MAC DONALD (J.R.). — *Surg. Gyn. Obst.*, 1949, 88, 273.
257. YU (J.K.), ALLEN (A.R.) et MARCY (G.E.). — *Dis. Chest*, 1956, 24, 542.
258. YOUNG (J.S.). — *J. Path. Bact.*, 1928, 31, 265-275 et 705-720.
259. YOUNG (J.S.). — *J. Path. Bact.*, 1930, 33, 363-381.
260. ZATUCHI (J.), CAMPHELL (W.N.) et ZARAFONETIS (C.D.J.). — *Cancer*, 1953, 6, 1147.
261. ZHEUTLIN (N.), LASSER (E.C.) et RIGLER (L.C.). — *Dis. Chest*, 1954, 25, 542.
262. ZIEGLER (G.). — *Fortschr. Rontgenstr.*, 1955, 82, 780.
263. ZSCHIESCHE (H.). — *Fortschr. Rontgenstr.*, 1957, 86, 691.

TABLE DES MATIÈRES

Chapitre I. — INTRODUCTION	11
<i>Généralités et critères nosologiques</i>	11
<i>Historique</i>	15
<i>Etiologie</i>	17
Chapitre II. — ETUDE CLINIQUE	19
<i>Symptomatologie</i>	20
— Signes	20
— Examens	22
— Formes cliniques	26
— Evolution	28
<i>Diagnostic</i>	30
— Positif	30
— Différentiel	32
<i>Pronostic</i>	35
Chapitre III. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE	36
<i>Constitution</i>	36
— Aspect macroscopique	36
— Aspect microscopique	37
<i>Diagnostic</i>	39
— Macroscopique	39
— Microscopique	39
Chapitre IV. — TRAITEMENT	42
Chapitre V. — OBSERVATION	50
Chapitre VI. — PROBLÈMES CONCERNANT L'ÉPITHÉLIOMA ALVÉOLAIRE	57
<i>La nature même de la maladie</i>	59
<i>L'histogenèse</i>	61
<i>Le cancer est-il vraiment primitif ?</i>	65
<i>Origine unicentrique ou multicentrique</i>	66
CONCLUSIONS	69
BIBLIOGRAPHIE	73

